Signes cliniques, diagnostic, traitement et pronostic de la rétinite pigmentaire non syndromique en 2012

Dr Bernard PUECH bpuech@nordnet.fr
Service d'Exploration de la Vision et Neuro-Ophtalmologie
Hôpital Roger Salengro.
LILLE France

Références OMIM 123825, 162080, 180069, 180071, 180072, 180100, 180104, 180105, 180210, 180380, 268000, 268025, 268060, 300029, 300155, 300424, 300455, 312600, 312612, 400004, 500004, 600059, 600105, 600132, 600138, 600342, 600724, 600852, 601414, 601718, 602275, 602594, 602772, 604232, 604393, 604705, 606068, 607921, 608133, 608380, 608400, 609913, 609923, 610359, 610599, 611131, 612095, 612165, 612572, 612943, 613194, 613341, 613428, 613464



Fig.1: Enfant de 11 ans appartenant à une famille de RP autosomique dominante. La rétinopathie est compliquée d'un œdème maculaire cystoïde bilatéral. Acuité de 3/10ème OD et 5/10ème OG. Mutation dans l'exon 2 du gène RHO c.501C>G (p.Cys167Trp).

Nous n'envisageons ici que la rétinite pigmentaire non syndromique (RPNS) de type bâtonnet-cône (rod-cone), affection strictement localisée à l'œil. Nous excluons donc les rétinites pigmentaires syndromiques où l'altération rétinienne est associée à d'autres symptômes situés hors de la sphère oculaire.

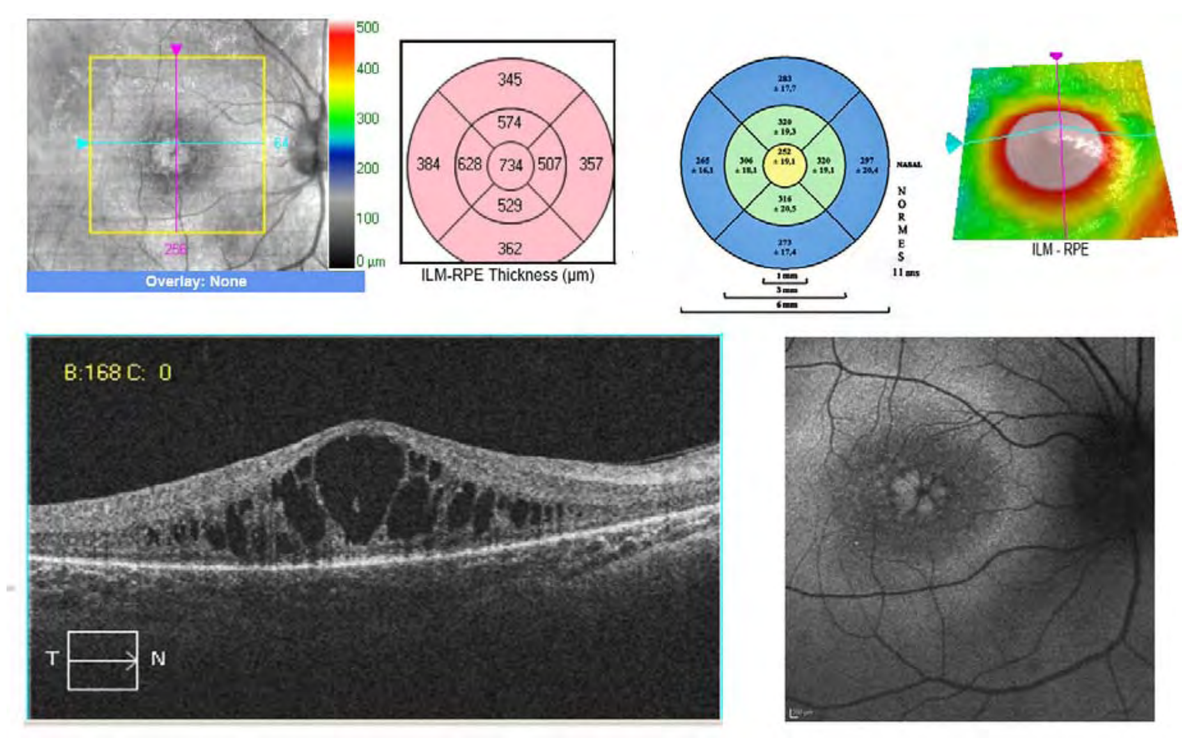


Fig. 2: Patient de la figure 1. A l'OCT, épaississement maculaire important et logettes intra rétiniennes. L'œdème maculaire qui avait régressé sous acétazolamide avec une durée de traitement de plus d'un an (125mg 3f/j) a repris dès l'arrêt du traitement mais l'acuité reste tout de même bien améliorée ($2/10^{ème}$->$5/10^{ème}$). Autofluorescence sur cliché en bas à droite.

Synonymes Dystrophie rétinienne périphérique, dystrophie bâtonnet-cône, rod-cone dystrophies, dégénérescence tapéto-rétinienne périphérique.

1 Généralités

Le terme de rétinite pigmentaire couvre un ensemble d'affections rétiniennes bilatérales, progressives et héréditaires qui conduisent lentement à la perte des photorécepteurs. Historiquement c'est Donders qui en 1855 créé le terme de *retinitis pigmentosa* mais le terme est assez vague et il peut, sans définition, concerner l'aspect rétinien pigmenté ultime qui peut être observé dans diverses affections oculaires inflammatoires, vasculaires ou dystrophiques. Von Graefe en 1858 précise la maladie en lui donnant le nom de dégénérescence pigmentaire et démontre qu'elle a un caractère héréditaire et une évolution lentement progressive. Leber en 1916, lui préfère le terme de *dégénérescence tapéto-rétinienne*.

La maladie est hétérogène et peut être retrouvée dans toutes les populations. Sa prévalence chez l'homme est située entre 1/4225 et 1/2000 selon que l'on inclut dans le calcul statistique toutes les formes de dystrophies rétiniennes centro-périphériques et choroïdiennes (qu'elles soient primitives ou secondaires) ou uniquement les formes non syndromiques de type bâtonnet-cône ou rod-cone (4, 5, 6, 14, 22). Les phénotypes de la RPNS sont multiples et résultent de nombreuses mutations (tab.1). 58 gènes sont actuellement localisés (Retnet). Les modes de transmission observés peuvent être de 7 types:

• Autosomique dominant (ADRP) 35%
• Autosomique récessif (ARRP ou Multiplex RP) 19%.
• Liée à l'X récessif (XLRP) dont le pourcentage varie de 6% à 17%.
• Liée à l'X dominant, extrêmement rare.

• Mitochondrial 1%, il s'agit le plus souvent de rétinites pigmentaires associées à d'autres atteintes systémiques,
• Sporadique 38%. Il s'agit des cas isolés où la transmission héréditaire est encore indéterminée (Simplex RP). On y trouve les nouvelles mutations de tous types, les phénocopies de rétinites pigmentaires, les cas récessifs et digénique ou liés au sexe ou l'enquête est défaillante et les exclusions de paternité.
• Digénique ou trigénique, rarissime où la maladie est sous la dépendance d'au moins deux gènes si ce n'est plus et où la récurrence est alors très faible.

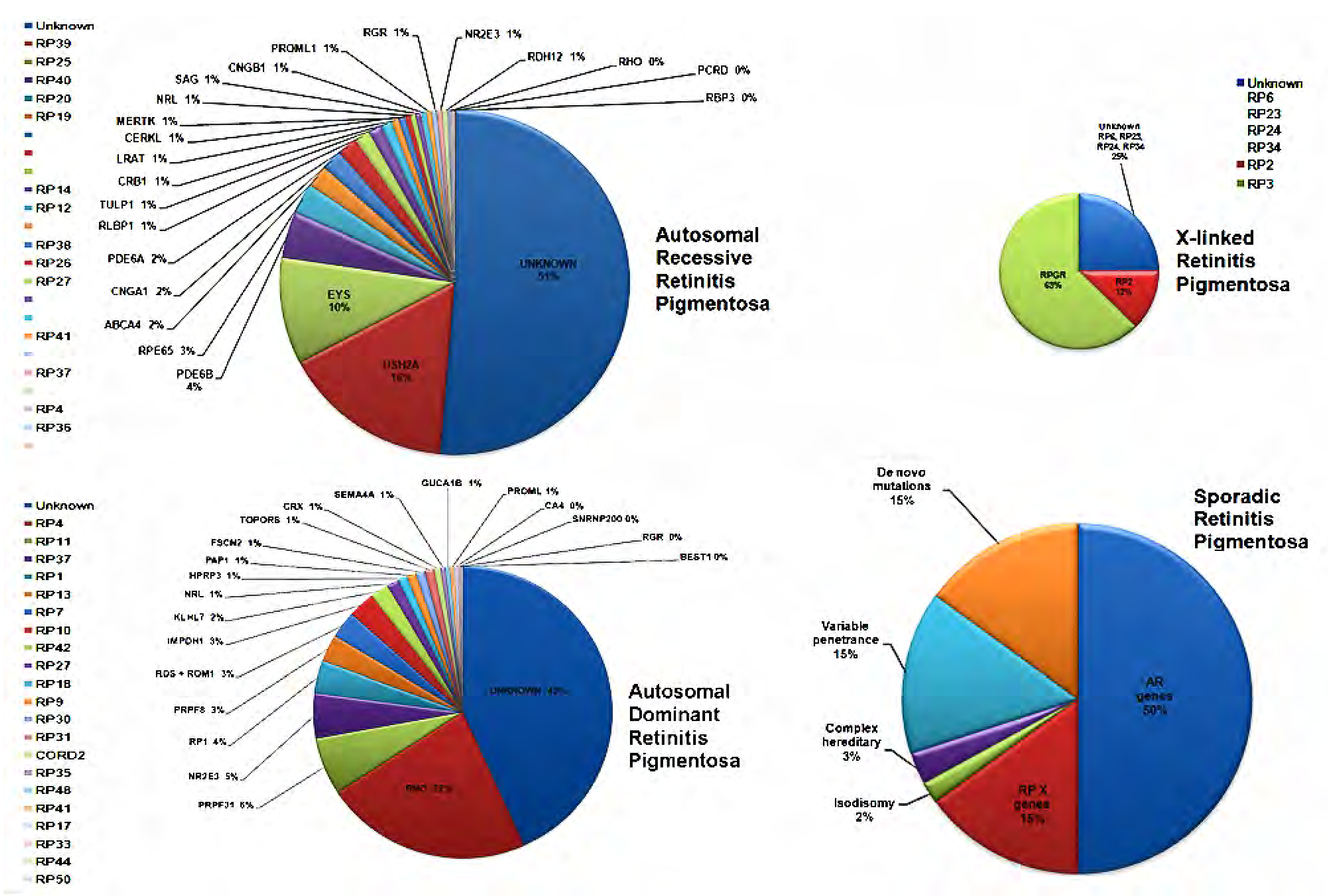


Tableau 1: Répartition des gènes intervenants dans la rétinite pigmentaire non-syndromique (Courtoisie Pr. C.Hamel 2012). Les gènes dont la fréquence est de 1% ou moins ont été pour la plupart découverts récemment et leur fréquence peut varier selon les populations s'ils ont un effet fondateur. Certaines mutations sur le gène Usher 2A s'expriment sans surdité.

Les gènes impliqués participent au métabolisme rétinien (Tab.2). Une mutation spécifique peut s'exprimer différemment à l'intérieur d'une même famille et même parfois donner un phénotype différent soit d'une rétinite pigmentaire typique plus ou moins sévère soit d'une maculopathie (PRPH2). Les différentes mutations sur un seul gène ont souvent une expression variable ce qui rend les corrélations génotype/phénotype assez aléatoires (25). Ainsi pour le gène NR2E3 qui est responsable du syndrome de Goldmann-Favre ou syndrome d'hypersensibilité des cônes bleus de transmission autosomique récessive, il existe certaines mutations sur ce même gène qui donnent une forme dominante de rétinite pigmentaire, la RP37, maladie bien moins péjorative que le syndrome de Goldmann-Favre.

Rétinites pigmentaires autosomiques dominantes

Locus	Gène	Métabolisme
CORD2	CRX	Development
RP01	RP1	Connecting cilia
RP04	RHO	Visual transduction
RP07	PRPH2	Cyto skeleton of the outer segments
RP09	PAP1	Splicing factor
RP10	IMPDH1	Synthesis of guanine nucleotides
RP11	PRPF31	Splicing factor
RP13	PRPF8	Splicing factor
RP17	CA4	Ion transport
RP18	HPRP3	Splicing factor
RP27	NRL	Development
RP30	FSCN2	Cytoplasmic membrane OS
RP31	TOPORS	Signalisation
RP33	SNRNP200	Splicing factor
RP35	SEMA4A	Development
RP37	NR2E3	Development
RP41	PROML1	Cytoplasmic membrane OS
RP42	KLHL7	Protein degradation
RP44	RGR	Rhodopsin homolog
RP48	GUCA1B	Activates photoreceptor guanylate cyclase
RP50	BEST1	Ion transport
RP51	TTC8	Formation of cilia
RP60	PRPF6	Involved in pre-mRNA splicing

Rétinites pigmentaires autosomiques récessives

Locus	Gène	Métabolisme
RP04	RHO	Visual transduction
RP12	CRB1	Development
RP14	TULP1	Segment interne
RP19	ABCA4	Visual cycle
RP20	RPE65	Visual cycle
RP25	EYS	Ion transport
RP26	CERKL	Ceramide
RP27	NRL	Development
RP36	PCRD	Unknown function
RP37	NR2E3	Development
RP38	MERTK	Phagocytosis
RP39	USH2A	Extra cellular matrix
RP40	PDE6B	Visual transduction
RP41	PROML1	Connecting cilia
	CNGA1	Visual transduction
	PDE6A	Visual transduction
	RLBP1	Visual cycle
	LRAT	Visual cycle
	SAG	Visual transduction
	CNGB1	Visual transduction
	RGR	Visual cycle
	RDH12	Visual cycle
	RBP3	Transport retinoids

Rétinites pigmentaires liées à l'X

Locus	Gène	Métabolisme
RP2	RP2	Inner segment
RP3	RPGR	Connecting cilia
RP6	Xp21.3-p21.2	
RP23	Xp22	
RP24	Xq26-q27	
RP34	Xq28-qter	

Tableau 2: Les gènes impliqués dans la rétinite pigmentaire non-syndromique de type bâtonnet-cône et leur intervention dans le métabolisme rétinien (Retnet).

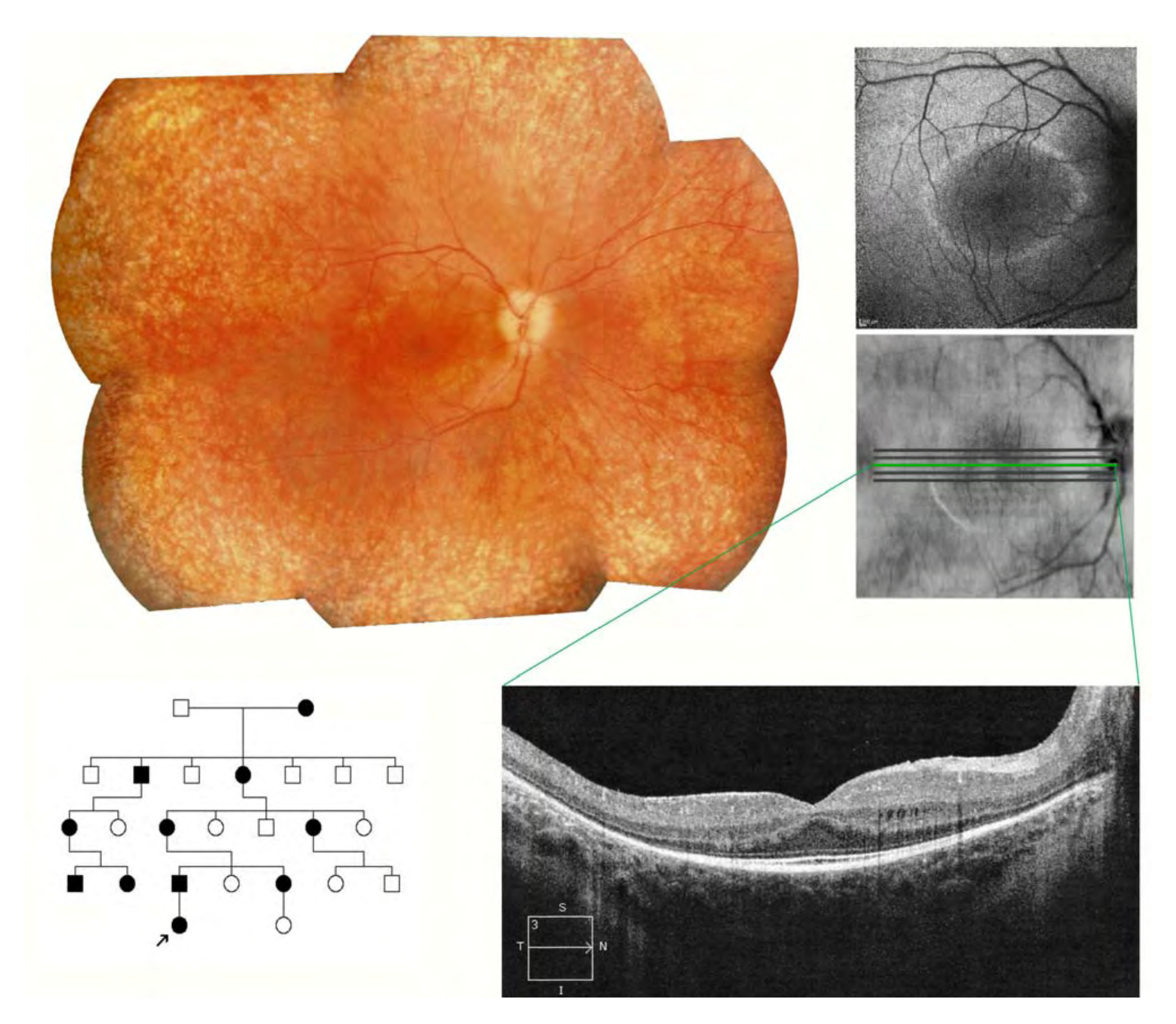


Fig. 3: Expression variable d'un gène et de la difficulté à déterminer une corrélation génotype/phénotype. Tout comme pour la fig.1, cette patiente présente une mutation dans le gène RHO. Le phénotype, contrairement à celui du patient de la fig.1 est totalement différent et paucipigmenté. Elle a 10 ans, une bonne acuité de 8/10ème à droite et 10/10^{ème}à gauche et l'ERG est très altéré en scotopique. Le fond d'œil montre une dépigmentation du pôle postérieur, des drusen intrapapillaires, des vaisseaux de calibre pratiquement normal, de nombreuses ponctuations blanchâtres en périphérie sont accompagnées de multiples petites plages dépigmentées. A l'OCT on observe quelques vacuoles dans la couche nucléaire interne probable amorce d'œdème maculaire cystoïde. La patiente est hétérozygote simple et la mutation est située dans l'exon 2 du gène RHO : c.403C>T prédisant la mutation p.R135W.

2.1. La maladie est évolutive et peut être dépistée à différentes périodes de la vie. Si le début de la maladie est perçu avant l'âge de deux ans ou de façon congénitale, il s'agit la plupart du temps de l'amaurose congénitale de Leber, forme clinique de la maladie non traitée dans cet article. Si la forme est un peu plus tardive et dépistée avant dix ans il s'agit alors d'une rétinite pigmentaire classique mais sa précocité est souvent signe d'une évolution plus sévère (fig.1, 18). Le recrutement de la maladie, en fonction de l'âge de découverte, croît jusqu'à 35 ans, après cet âge les cas dépistés sont souvent, moins nombreux, moins sévères et moins évolutifs.

2.3. L'acuité visuelle centrale est en général longtemps conservée et ceci jusqu'aux stades les plus avancés de la maladie en particulier pour les formes pauci-pigmentées et dominantes. Exception faite pour certaines

rétinites pigmentaires liées à l'X à début précoce et associées à une myopie forte qui peuvent évoluer plus rapidement (11). Si la chute d'acuité visuelle centrale apparaît trop rapide ou prématurée, il s'agit soit une complication soit d'une dystrophie rétinienne avec atteinte centrale précoce : rétinopathie de type cone-rod.

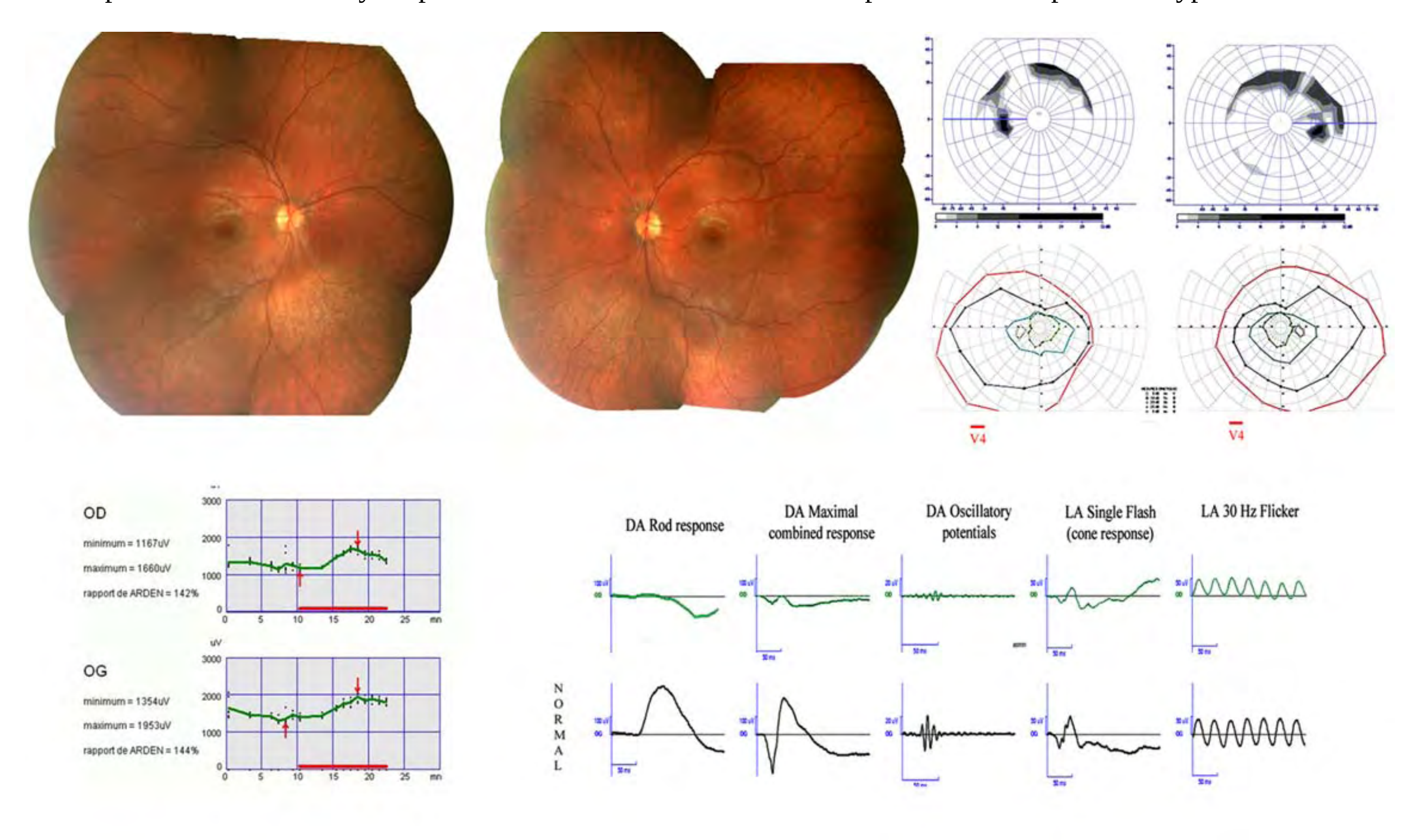


Fig. 4: Rétinite pigmentaire pauci pigmentée sur un patient de 16 ans avec 10/10ème ODG héméralopie et aucun antécédent personnel ou familial. Il n'y a que quelques pigments en périphérie mais déjà un scotome annulaire incomplet. L'ERG et l'EOG sont altérés.

2.2. La nyctalopie ou perte de vision nocturne est le premier signe concret de la maladie. Il ne s'agit pas uniquement de la perte de l'acuité visuelle centrale nocturne mais de la perte du champ visuel central et périphérique lorsque la luminance est faible. Ce signe est très précoce et son début insidieux remonte souvent à la première enfance ou à l'adolescence ce qui fait qu'il n'est pas toujours exprimé. Le patient met plus longtemps à s'adapter du passage de la lumière extérieure au milieu ambiant d'une pièce à faible luminosité (lenteur de l'adaptation à l'obscurité); il est également incapable de se diriger dans une semi-obscurité ou de ramasser un objet dans cette ambiance surtout si le sol est également sombre (élévation du seuil lumineux). Cette perte de vision nocturne n'est pas un signe exclusif de la rétinite pigmentaire de type rod-cone puisqu'on la retrouve également dans l'héméralopie congénitale qui est stationnaire, le Fundus albi punctatus également stationnaire, les dystrophies cône-bâtonnet (cone-rod), certaines choroïdopathies sévères, certaines intoxications médicamenteuses ou carences vitaminiques et dans certains syndromes paranéoplasiques.

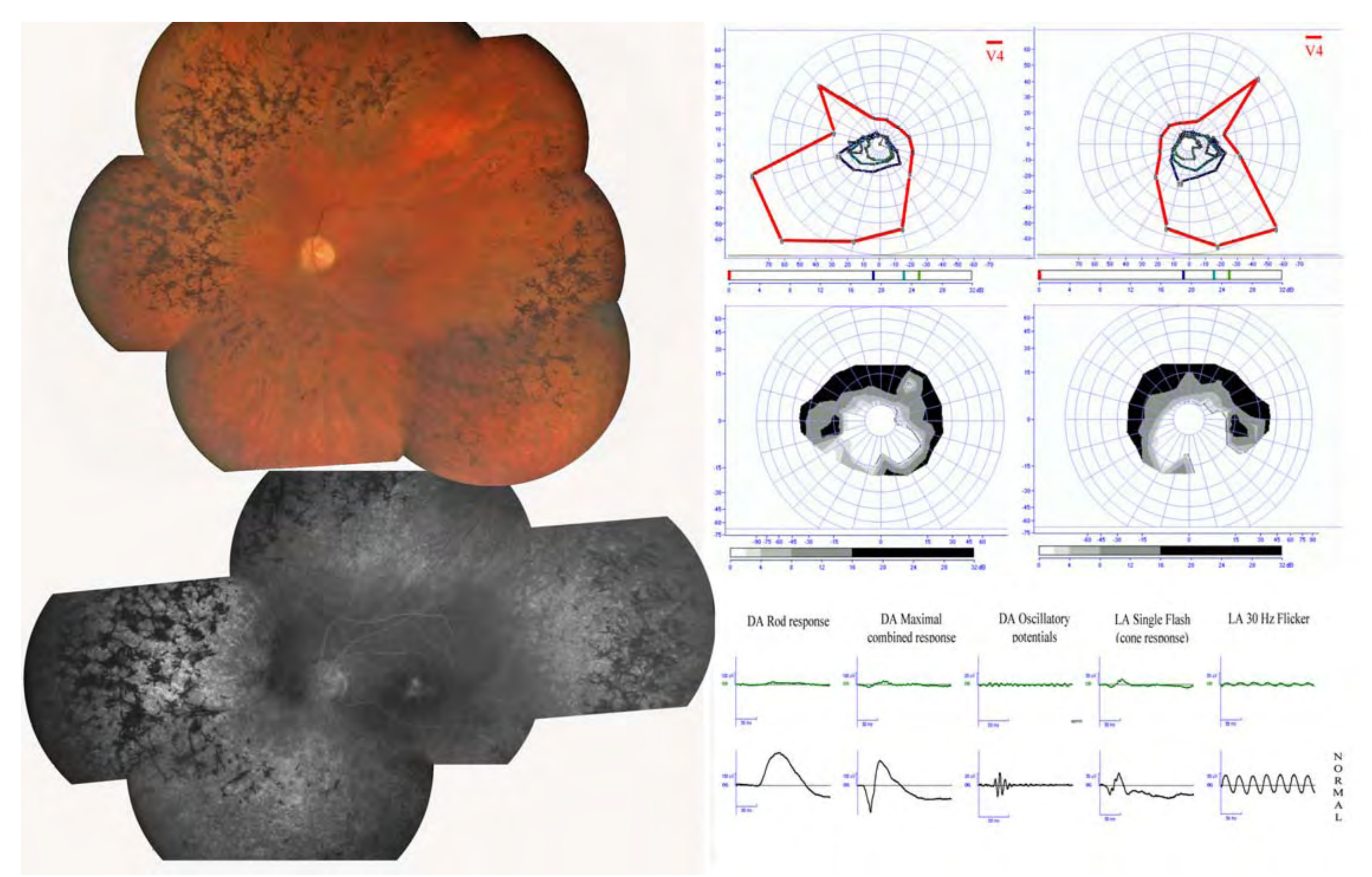


Fig. 5 : Rétinite pigmentaire chez une patiente qui vient d'être dépistée à l'âge de 50 ans. La gêne en vision nocturne remonte à plus de 20 ans. Son acuité est de 10/10ème ODG en dépit d'un œdème maculaire cystoïde. Le champ visuel montre un scotome annulaire incomplet entre 10 et 30° en supérieur alors que dans la région temporo-inférieure le champ visuel va jusqu'à 30°. Les réponses à l'ERG plein champ ne sont plus enregistrables.

2.4. Bien des patients décrivent la perception de lumières soit centrales sous forme de flashes fugaces, pulsatiles ou d'une plage éblouissante, soit plus périphériques et animées de mouvements rotatoires plus ou moins perceptibles. Elles correspondent à des « images fantômes » induites par les aires visuelles cérébrales (à comparer aux douleurs fantômes des membres que l'on observe parfois chez les amputés) mais elles peuvent également provenir des tiraillements vitréo-rétiniens et à des phénomènes d'interface qui peuvent amener à la découverte de déchirures périphériques ou de décollement de rétine.

2.5. Au fond d'œil les lésions rétiniennes sont bilatérales et symétriques (fig.3, 4, 8, 14, 16, 20, 21 et 23). Différents stades peuvent être évoqués selon l'aspect du fond d'œil et le retentissement fonctionnel:
- un stade de début où la pigmentation est absente (fig.3, 4, 12, 14, 18) mais où le champ visuel et l'ERG sont altérés,
- un stade d'état avec l'apparition des pigments noirâtres à forme plus ou moins ostéoblastique et une aggravation des signes fonctionnels (fig. 1, 5, 8, 24),
- un stade terminal, après plusieurs décennies, où l'on observe l'atrophie choriorétinienne plus ou moins étendue ainsi qu'une altération majeure du champ visuel et de la vision centrale (fig. 6, 10, 16, 17).

On observe au niveau du fond d'œil selon le stade et de façon plus ou moins évidente:

• *Une rétine dépigmentée* dans son ensemble mais surtout dans la région du pôle postérieur en péripapillaire et sous les arcades des vaisseaux temporaux du pôle postérieur. Cette décoloration n'est pas toujours visible

sur les fonds d'yeux des patients pigmentés et, si la rétine reste encore assez sombre, elle prend un aspect veiné avec une visualisation plus marquée des gros vaisseaux choroïdiens sous –jacents (fig. 16). En phase d'état ou en phase terminale apparaissent de petites plages arrondies d'atrophie choriorétinienne soit au pôle postérieur soit en périphérie avec une tendance à confluer (fig. 7 cliché de droite).

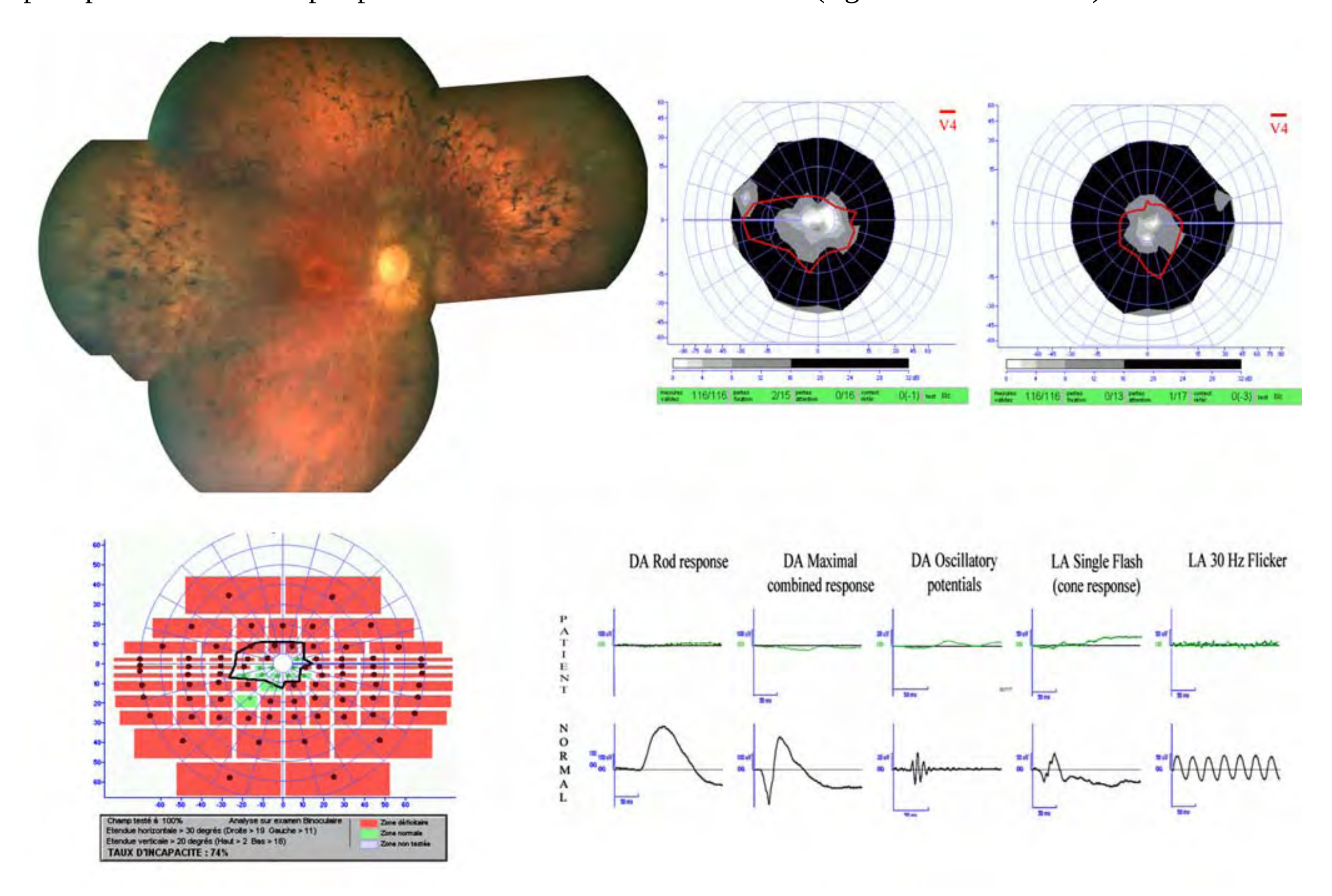


Fig.6 : Patiente de 70 ans appartenant à une famille de rétinite pigmentaire autosomique dominante. La patiente est pseudophaque des deux yeux, son acuité est de $5/10^{ème}$ OD et $6/10^{ème}$ OG avec P2 ODG de près. La nyctalopie a été constatée dès la première enfance, elle présente également un glaucome chronique, et un diabète de type II mal équilibré sous insulinothérapie et une hypercholestérolémie. Elle n'a aucune rétinopathie diabétique en dépit d'une hyperglycémie de plus de 2 grammes. La pigmentation fovéolaire semble normale mais elle est entourée d'un halo de dépigmentation. Les pigmentations d'aspect ostéoblastique sont nombreuses en périphérie. Le champ visuel est tubulaire et l'isoptère périphérique en périmétrie statique a rejoint le champ tubulaire central (tracé rouge correspondant à l'isoptère V4 du Goldmann). L'incapacité partielle permanente est de 74% pour le champ visuel. La patiente est hétérozygote pour la mutation c.6928A>G (p.Arg2310Gly) dans l'exon 43 du gène PRPF8.

• *Une papille petite et modifiée»*, soit d'aspect rosé, soit gris-jaunâtre ou jaune cireux avec des bords un peu trop nets. Si la forme est évoluée, le secteur temporal se décolore et la papille s'entoure d'une atrophie chorio-rétinienne. Il ne s'agit pas de l'atrophie habituelle du nerf optique car les PEV sont habituellement normaux au début de la rétinite pigmentaire, on invoque d'autres mécanismes pour cet aspect (consistance fibreuse astrogliale). Des corps hyalins de type drusen sont parfois également décrits. L'excavation est habituellement plus petite et le rapport Cup/Disc est en général plus élevé que dans la moyenne de la population.

• *Un rétrécissement artériel* avec parfois aspect filiforme plus ou moins associé à un engainement fibreux blanchâtre.

• *Des regroupements pigmentés de mélanine,* qui correspondent histologiquement à des amas de cellules de l'épithélium pigmenté ayant migré dans la neurorétine. Ils sont disposés parfois en fines mottes plus ou moins arrondies mais le plus souvent en amas rappelant la forme histologique des cellules ostéoblastes

(fig.1). Ces pigmentations sont moins évidentes chez les patients à peau claire, elles peuvent être disséminées, en secteur ou en périvasculaire. Elles se situent le plus souvent en mi-périphérie et ont tendance à progresser en nombre vers le centre et vers la périphérie au cours de la maladie.

• *De nombreuses et très fines ponctuations blanchâtres* qui peuvent précéder ou accompagner les pigmentations ostéoblastiques. Elles s'étendent de la périphérie au pôle postérieur (fig.2 et 24).

• *Des reflets tapétoïdes ou reflets jaunes rétiniens* que l'on observe essentiellement dans les rétinopathies pigmentaires liées à l'X (fig.15). Soit sur les femmes vectrices soit chez les hommes au tout début de leur affection et en périmaculaire. Ces reflets sont semblables aux reflets de Mitzuo et ont été décrits dans la dystrophie des cônes liée à l'X (CORD1) qui avec le temps deviennent des dystrophies cone-rod semblables à la RP3 ou RP15 (RPGR ORF15).

• *Des modifications vitréennes* bien souvent à peine visibles (augmentation des reflets de la limitante interne au pôle postérieur donnant des reflets de type cellophanique, condensations vitréennes pré-papillaires, décollement du vitré postérieur), tyndall pigmenté vitréen.

• *Des modifications* maculaires le plus souvent tardives (reflets cellophaniques augmentés de la limitante interne, dépigmentation, œdème cystoïde, atrophie).

3 Les examens indispensables au diagnostic:

3.1. Toute dystrophie rétinienne nécessite un interrogatoire et un examen physique détaillé avec la recherche d'antécédents personnels ou familiaux, d'anomalies physiques, neurologiques, de surdité, d'affection cutanée, rénale ou autre. L'arbre généalogique doit être construit soigneusement avec parents, grands-parents, cousins et petits cousins pour chacun desquels on demandera les antécédents possibles. L'acuité avec la meilleure correction, l'examen biomicroscopique du segment antérieur, le champ visuel de chaque œil et le champ binoculaire doivent également être pratiqués (calcul selon l'Eastern system avec un tracé en binoculaire Goldman III/4 pour le calcul de l'incapacité permanente partielle et la possibilité éventuelle de poursuivre la conduite automobile (fig.6 et 21)).

3.2. Clichés en autofluorescence. Cet examen met en évidence la concentration de lipofuscine dans l'épithélium pigmenté rétinien (en excès ou en défaut). L'hyperfluorescence correspondant à une surcharge de lipofuscine et l'hypofluorescence à une déficience métabolique ou à une disparition de l'épithélium pigmentaire (fig. 2, 9, 11, 12, 21). Cette autofluorescence permet d'établir la cartographie des différentes régions dont le métabolisme est modifié. Les principales anomalies observées dans la RPNS sont souvent délimitées par des zones en anneau d'hyper ou d'hypofluorescence dont la

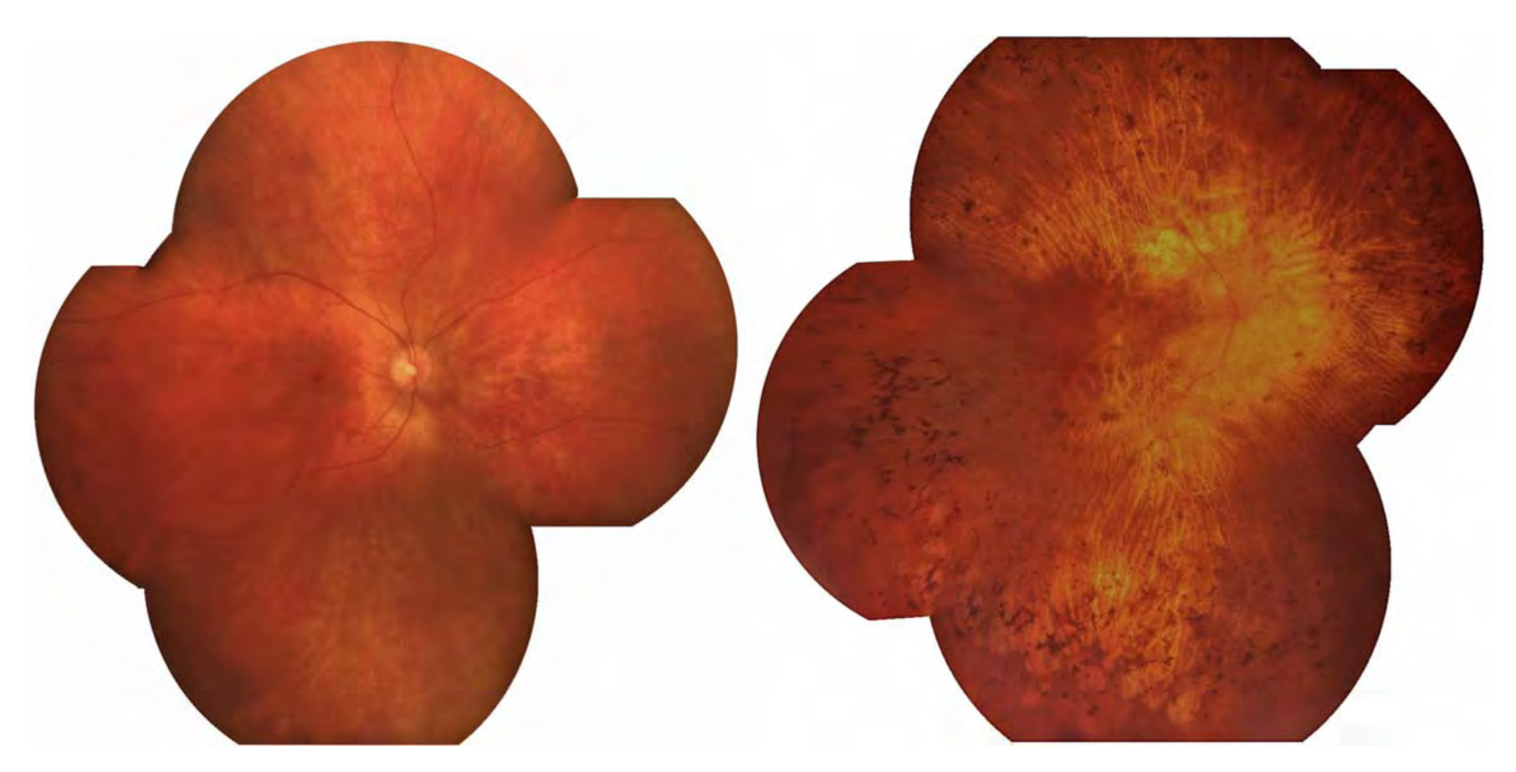


Fig. 7 : Rétinite pigmentaire liée à l'X. Femmes vectrices. A gauche fille de 7 ans avec une myopie de –10,00 et une acuité de 8/10ème OD et 7/10ème OG, son père présente une rétinite pigmentaire évoluée et sa grand-mère paternelle, image de droite, a une acuité réduite à droite à compter les doigts et de 4/10ème à gauche. On observe chez la grand-mère une importante atrophie choriorétinienne du pôle postérieur et des amas pigmentaires en périphérie. Ces deux patientes sont hétérozygotes pour la mutation ORF15+875-876del GG dans l'exon ORF15 du gène RPGR (c.2628-2829delGG avec la nomenclature Genbank).

topographie est centrée sur la macula et en plages d'atrophie plus ou moins sombres disséminées en périphérie, autour du pôle postérieur et autour de la papille. Les anneaux hyperfluorescents sont présents dans près de 80% des cas qu'il soit parafovéolaires ou plus ou moins éloigné de la fovéola. Ils reflètent la fonction rétinienne du pôle postérieur et en particulier de la macula. On considère qu'ils ne sont pas spécifiques d'un type de rétinite pigmentaire, qu'ils peuvent être observés dans de nombreuses formes, qu'ils se modifient avec le temps et peuvent disparaître (fig.9).

3.3. La tomographie en cohérence optique (OCT) permet d'évaluer la structure et l'amenuisement ou l'absence des différentes couches cellulaires rétiniennes au niveau du pôle postérieur. On s'attachera à rechercher un œdème maculaire cystoïde avec ses logettes (fig.2), un soulèvement séreux (fig.25), la disparition de la ligne de jonction article interne/article externe des photorécepteurs (ou segment externe/segment interne, SI/SE ou IS/IO ou connecting cilia) (fig. 2, 11), l'altération de la couche de l'épithélium pigmenté, l'amincissement rétinien global ainsi que la disparition du rehaussement rétro-fovéolaire lorsque la ligne SI/SE, qui correspond aux cônes, disparaît. La zone qui sépare rétine conservant ses photorécepteurs de celle où les photorécepteurs ont disparu correspond sur les clichés en autofluorescence à l'anneau d'hyperfluorescence (voir lignes jaunes de la fig.13).

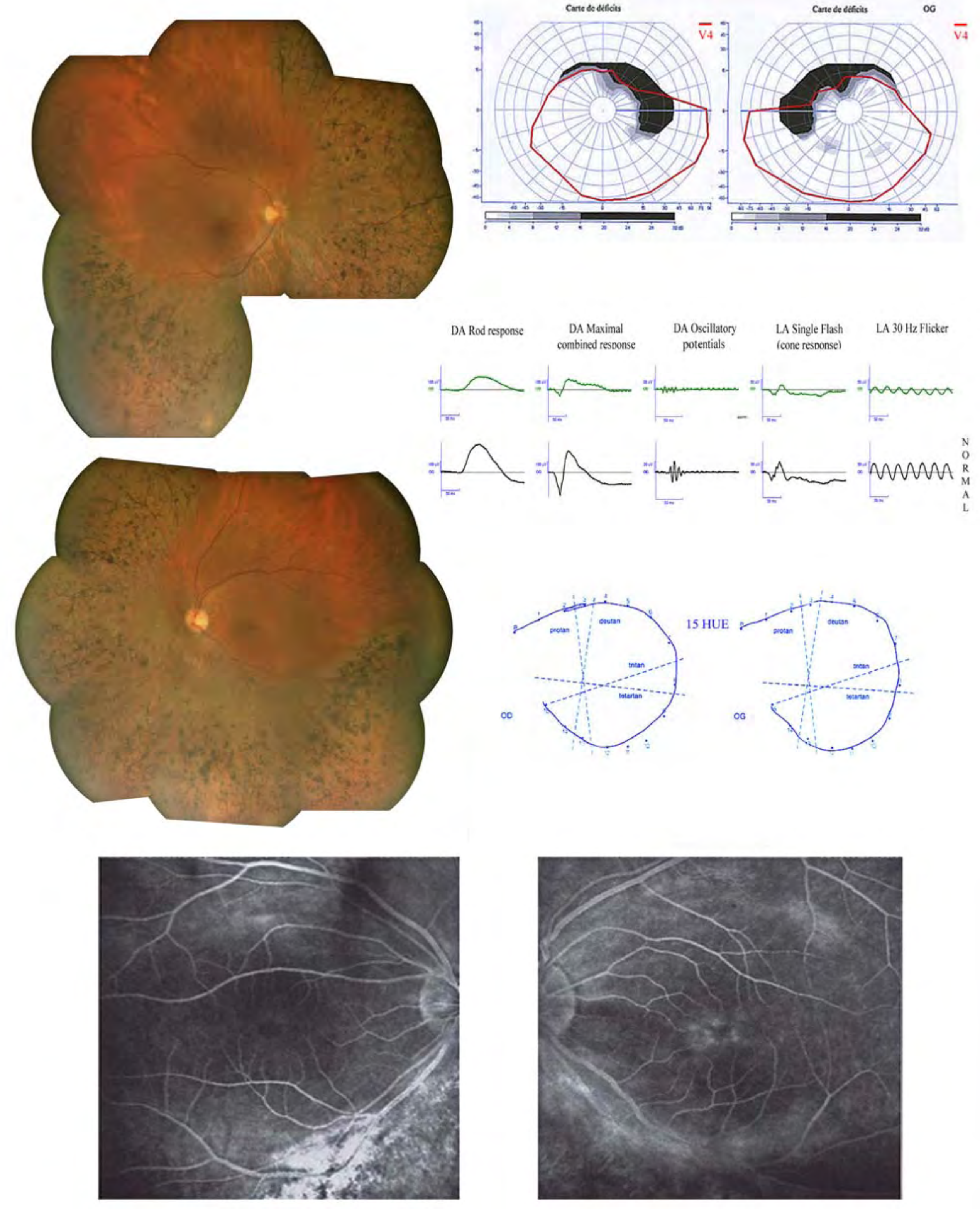


Fig. 8: Rétinite pigmentaire sectorielle. Femme de 38 ans sans antécédents familiaux. Le diagnostic de l'affection a été fait il y a 15 ans. L'acuité visuelle est de 10/10ème OD et 9/10ème OG. Le déficit supéro-temporal du champ visuel correspond aux zones rétiniennes altérées en ophtalmoscopie. Les amplitudes de l'ERG plein champ sont diminuées de moitié, la vision des couleurs est toujours normale. En angiographie on trouve une rupture de la barrière hémato-rétinienne et un œdème maculaire cystoïde.

3.4. Les indications de l'angiographie (AF) à la fluorescéine ont été modifiées depuis l'apparition de l'autofluorescence et de l'OCT. L'examen n'est plus indiqué pour le diagnostic positif, sauf dans les

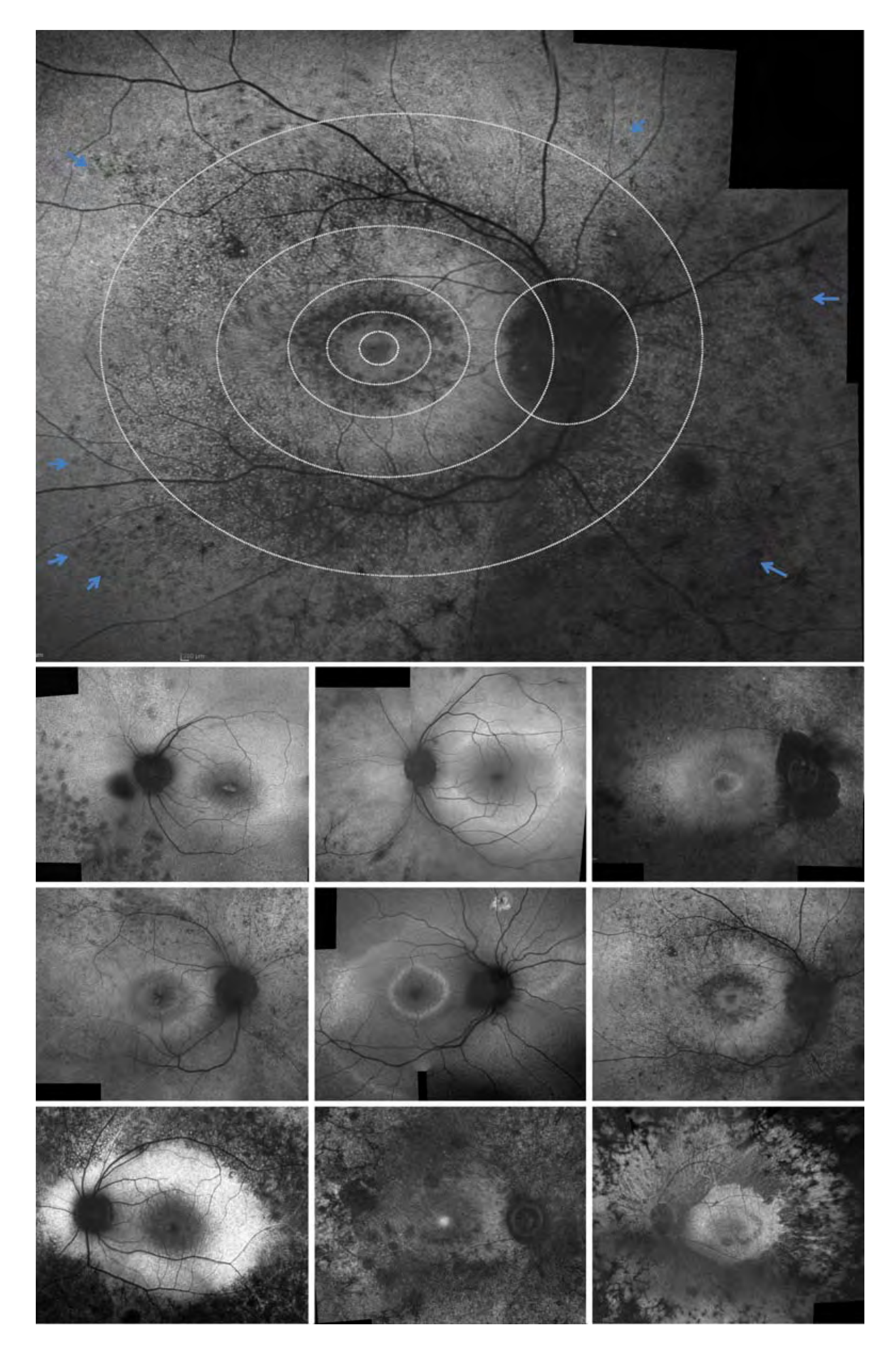


Fig. 9 : Différents aspects de l'autofluorescence dans la rétinite pigmentaire. Le cliché du haut correspond à un patient de 50 ans qui présente une rétinite pigmentaire d'évolution très lente et progressive et qui garde une acuité visuelle centrale de 10/10ème de chaque œil. Les différents anneaux délimitent plus ou moins les zones d'hypo et d'hyperfluorescence que l'on peut observer avec la progression de la maladie. Les zones d'hyperfluorescence peuvent correspondre à une accumulation plus importante de lipofuscine qui souvent précède ou accompagne l'apparition des pigmentations de type ostéoblastique de la rétinite pigmentaire. Les plages d'hypofluorescence (flèches bleues) correspondent aux zones où l'épithélium pigmentaire a perdu son autofluorescence naturelle. L'hypofluorescence péripapillaire peut parfois s'élargir. Les autres images représentent les différents stades de la maladie.

rares cas où le diagnostic reste incertain ou difficile. Il permet de dépister les zones de souffrance, de dépigmentation, d'amincissement de l'EP et la rupture de la barrière hémato-rétinienne que l'on peut observer dans bien des rétinites pigmentaires (fig. 8, 20, 21, 22, 27). L'examen est également justifié lors du premier bilan si le diagnostique pose problème, il demeure également nécessaire pour la recherche des complications: d'un point de fuite, de télangiectasies périphériques, de zones d'hypoxie ou du début d'un pseudo-syndrome de Coats (CRB1).

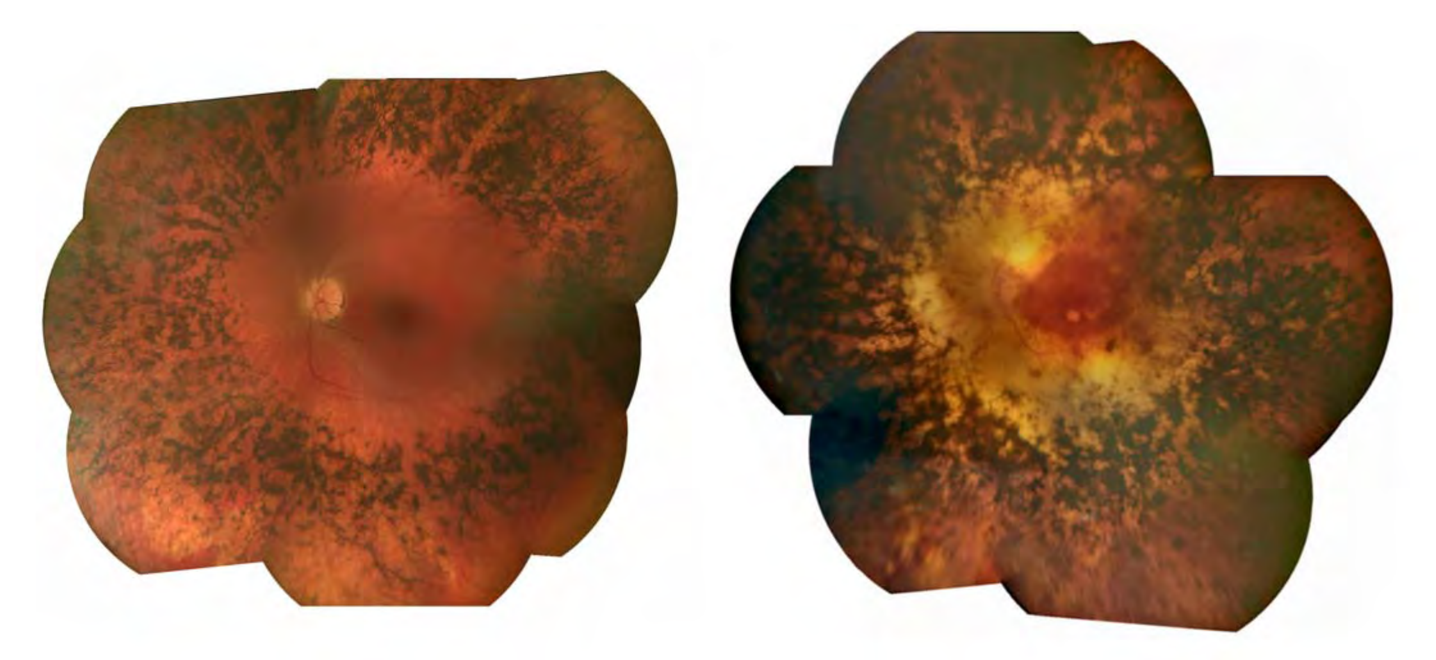


Fig. 10: Rétinite pigmentaire dominante (50 ans d'évolution). Petite fille à gauche de 27 ans et grand-père à droite de 77 ans. Patients porteurs hétérozygotes de la mutation c.800C>G (p.Pro267Arg) située dans l'exon 4 du gène RHO.

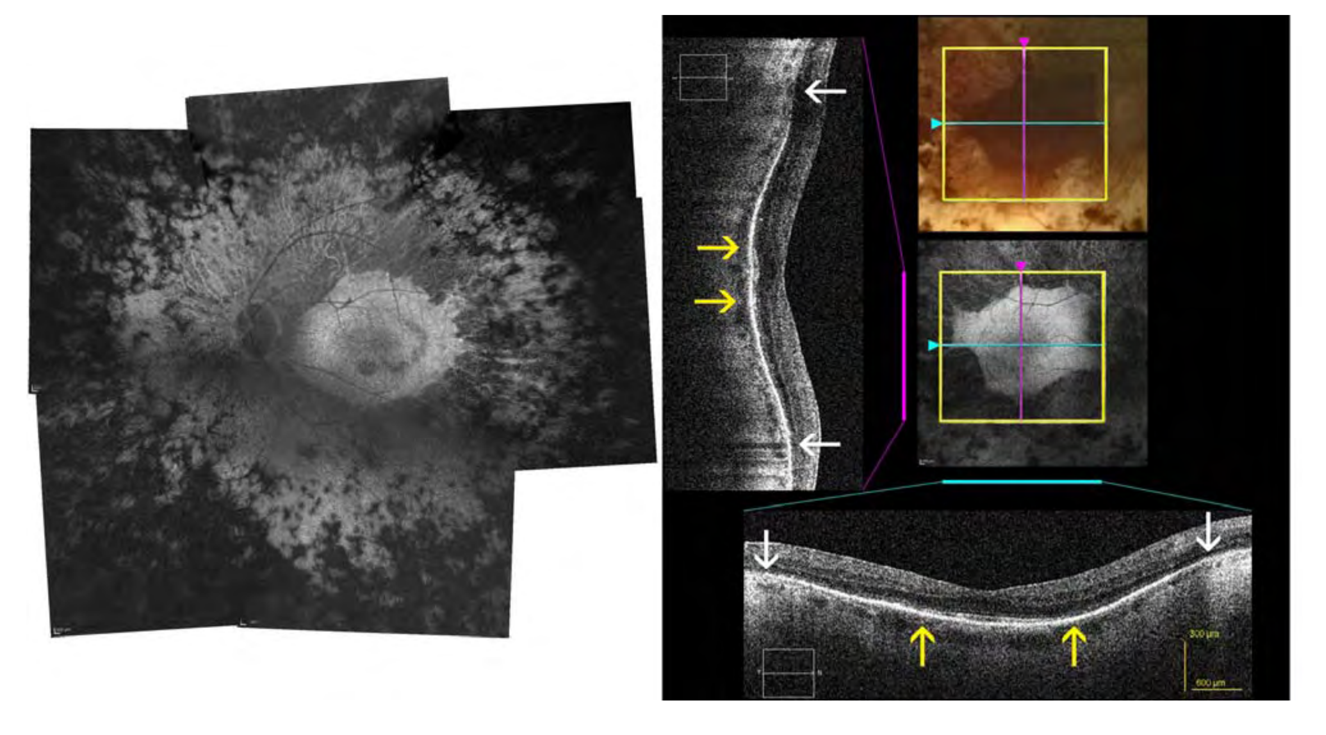


Fig. 11: Autofluorescence et OCT. Patient de droite de la figure précédente. A gauche, autofluorescence d'une zone fonctionnelle au pôle postérieur (macula et péri macula). A droite entre les flèches jaunes persistance des cellules visuelles puisque la couche segment interne/segment externe est encore visible ce qui explique l'acuité résiduelle de 5/10ème pour cet œil gauche à 77 ans. En dehors des flèches blanches l'épithélium pigmenté disparaît.

3.5. Examens fonctionnels. La vision des couleurs peut être normale lorsque l'acuité visuelle centrale est encore bonne. Lorsqu'elle est altérée, elle est classiquement d'axe bleu-jaune, mais il existe des formes avec dyschromatopsie d'axe rouge-vert et parfois même une achromatopsie en cas d'altération majeure du pôle postérieur. Le champ visuel est toujours altéré, son atteinte est souvent de découverte tardive mais son altération est précoce, elle se fait d'abord en scotopique avec la nyctalopie. Le champ visuel photopique peut sembler normal pour le patient au tout début de la maladie, car son altération est constituée de petits scotomes relatifs non perçus par le patient, localisés en périphérie moyenne, que l'on dépiste en périmétrie statique supra liminaire (fig. 4, 5, 6, 8, 21, 22). Au Goldmann, en périmétrie cinétique, les isoptères centraux se contractent et peuvent être le siège d'encoches secondaires aux petits scotomes relatifs (fig.4, 5). Ces différents scotomes fusionnent progressivement en un scotome annulaire plus ou moins profond. Cet anneau déficitaire s'élargit et progresse dans les deux sens, vers le centre et vers la périphérie. Cette altération se fait en profondeur (seuil de sensibilité) et en étendue (fig.6).

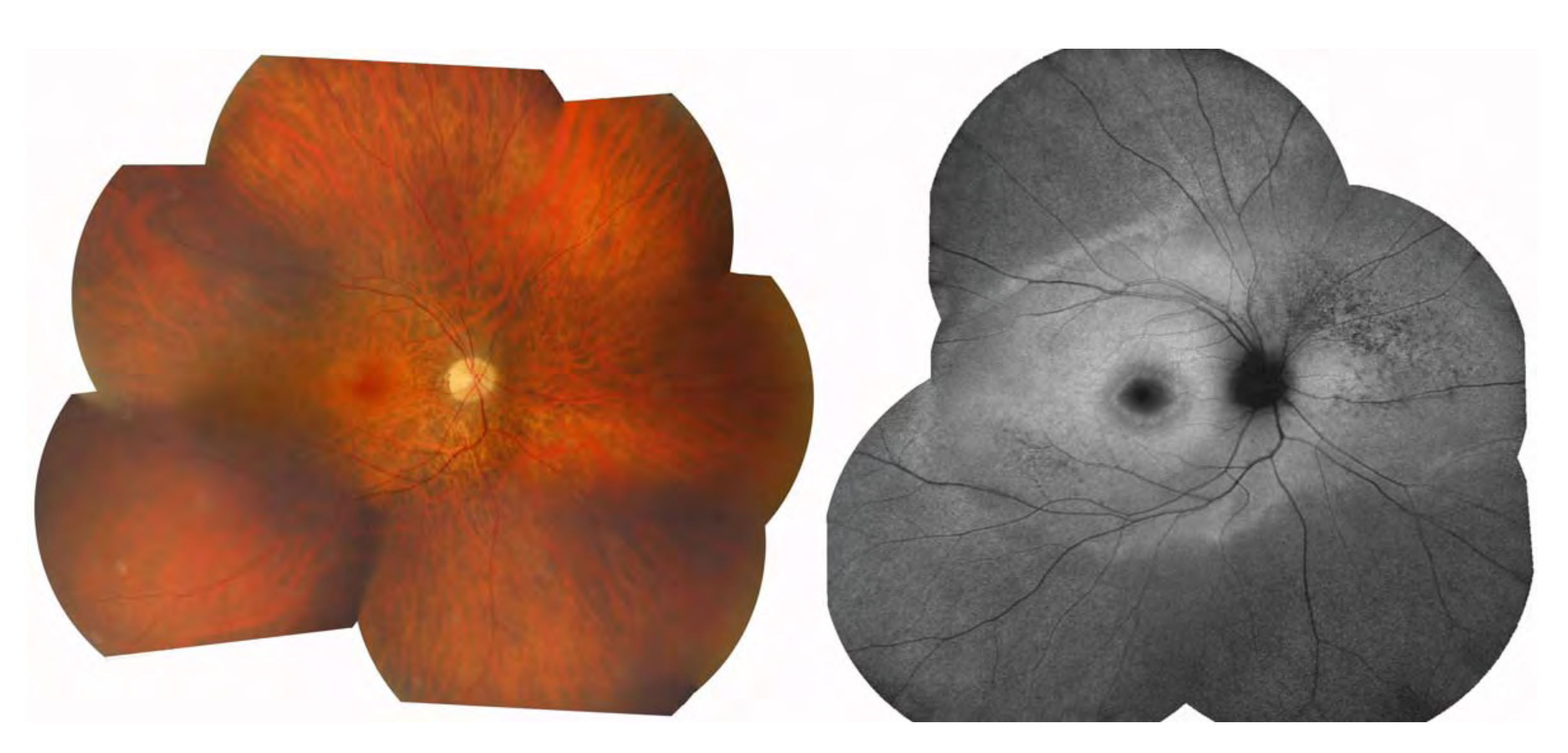


Fig.12: Phénotype de la rétinite pigmentaire autosomique dominante de type NR2E3 (RP37) au stade de début avec ses deux anneaux d'hyperfluorescence l'un périmaculaire et l'autre péricentral. L'aspect en œil de bœuf et la zone d'atrophie choriorétinienne du fond d'œil correspond à la région la plus hyperfluorescente du photomontage des clichés en autofluorescence.

L'isoptère le plus périphérique du champ visuel (isoptère V4 du Goldmann, fig.4) est au début situé en dehors du scotome annulaire central, il va se rapprocher progressivement du centre et rejoindre le champ central tubulaire en quatre ou cinq décennies (isoptère V4 rouge sur périmétrie statique, fig. 6) puis disparaître. En fin d'évolution, le champ restant est alors réduit à 5° ou moins, de part et d'autre du point de fixation. Paradoxalement à ce stade l'acuité visuelle centrale peut encore être excellente et même de 10/10ème. L'aire fovéo-maculaire, qui correspond au champ visuel central résiduel, s'altère progressivement mais cette altération peut s'accélérer s'il existe des complications locales. Certaines rétinites pigmentaires particulièrement sensibles à la l'ensoleillement de l'extérieur ont un champ visuel qui s'altère au début de façon altitudinale supérieure en simulant ainsi une affection neurologique avec déficit du quadrant nasal supérieur puis temporal (encoche binasale de l'isoptère périphérique rouge en fig.8).

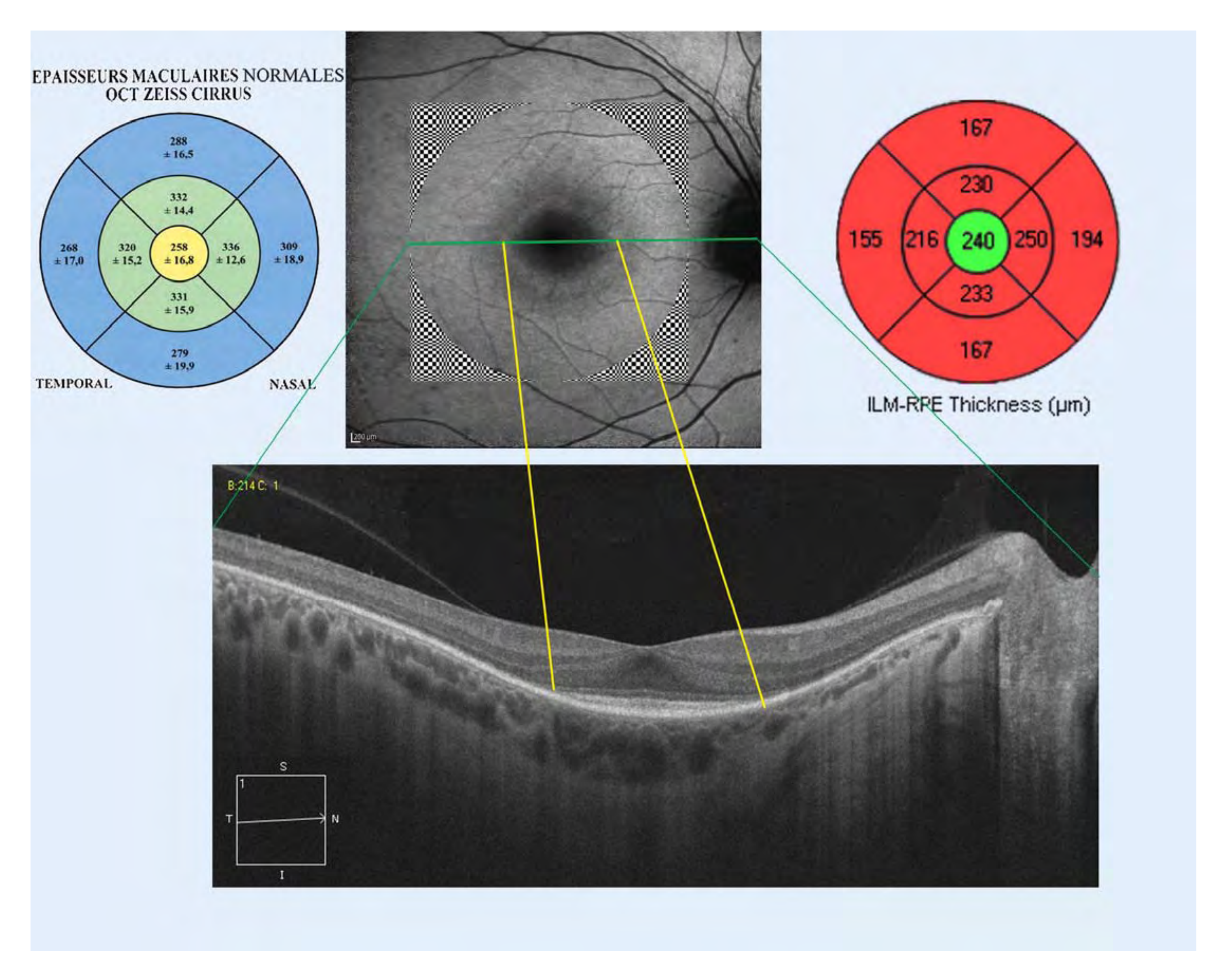


Fig. 13 : Patiente de la fig.12. L'amincissement maculaire est considérable, l'anneau d'hyperfluorescence entourant la fovéola correspond à la zone jonction ou la ligne SI/SE disparaît (lignes jaunes).

3.6. Apport de l'Electrophysiologie

L'ERG plein champ, reflet global de la fonction des photorécepteurs, est essentiel au diagnostic, c'est également un excellent indicateur de la sévérité de la maladie et un élément précieux pour le diagnostic précoce des formes sans pigments (fig.3, 4, 18). Au stade de début, stade de l'héméralopie à fond d'œil normal, l'atteinte de l'ERG plein champ porte principalement sur les bâtonnets donc sur les composantes scotopiques puis progressivement en une ou plusieurs décennies les réponses photopiques comme scotopiques se dégradent et disparaissent (fig.6). Les rétinites pigmentaires dominantes

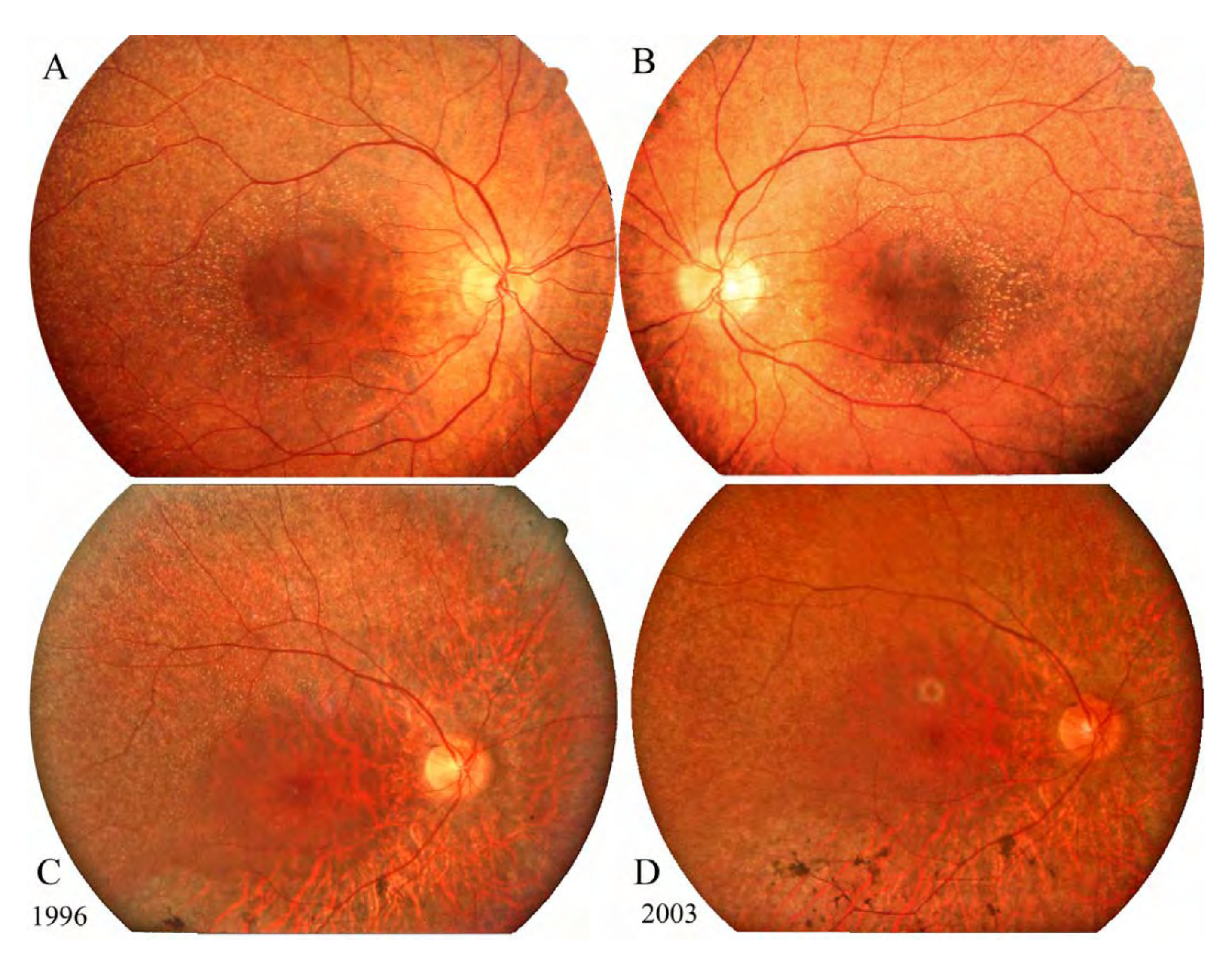


Fig. 14: Rétinopathie ponctuée albescente. En A et B, homme de 36 ans, frère de la patiente des illustrations C et D, adressé pour gêne visuelle mais dont l'acuité est encore à 10/10ème et P2 ODG. Il présente une nyctalopie qui remonte à l'enfance, une petite dyschromatopsie sans axe et un champ visuel avec rétrécissement concentrique des isoptères et scotome central relatif de 20° des deux cotés. L'ERG est altéré en photopique et en scotopique. Au fond d'œil, le rétrécissement artériel est modéré, les papilles sont normales et on observe de nombreuses ponctuations blanchâtres qui sont plus marquées au pôle postérieur mais également visibles en périphérie. La périphérie, non vue ici, est le siège de quelques rares et discrets pigments de type ostéoblastique. En C et D, fond d'œil droit de la sœur du patient des illustrations A et B. La patiente a 54 ans, sa rétinite ponctuée albescente a été dépistée 10 ans plus tôt. L'acuité visuelle est de 7/10ème OD et 6/10ème OG en 2003. La vision des couleurs est altérée avec un axe tritan, le champ visuel présente un rétrécissement concentrique des isoptères et un scotome annulaire profond de 15 à 40°. L'électrorétinogramme des cônes et des bâtonnets n'est plus enregistrable. Au fond d'œil en D, les artères sont rétrécies et rigides, la papille semble normale et il apparaît plusieurs plages d'atrophie choriorétiniennes arrondies avec pigments sous les vaisseaux temporaux inférieurs. Entre les clichés C et D, les fines ponctuations blanchâtres du pôle postérieur s'estompent progressivement et de nouvelles pigmentations de type ostéoblastique sont observées en mi-périphérie et en périphérie.

d'apparition tardive de même que les rétinites pigmentaires en secteur et péricentrales ont classiquement une évolution plus lente que la majorité des autres rétinites pigmentaires (26). Inversement pour certaines formes liées à l'X, déjà signalées, l'évolution est plus sévère et l'ERG n'est plus enregistrable dès l'âge de 15 ans ou avant (3, 4). L'ERG multifocal, qui teste la région maculaire, reste plus longtemps détectable avec la présence d'une réponse fovéolaire qui ne disparaît que très tardivement. L'EOG n'est pas spécifique de la RPNS et son altération suit habituellement l'altération de l'ERG plein champ.

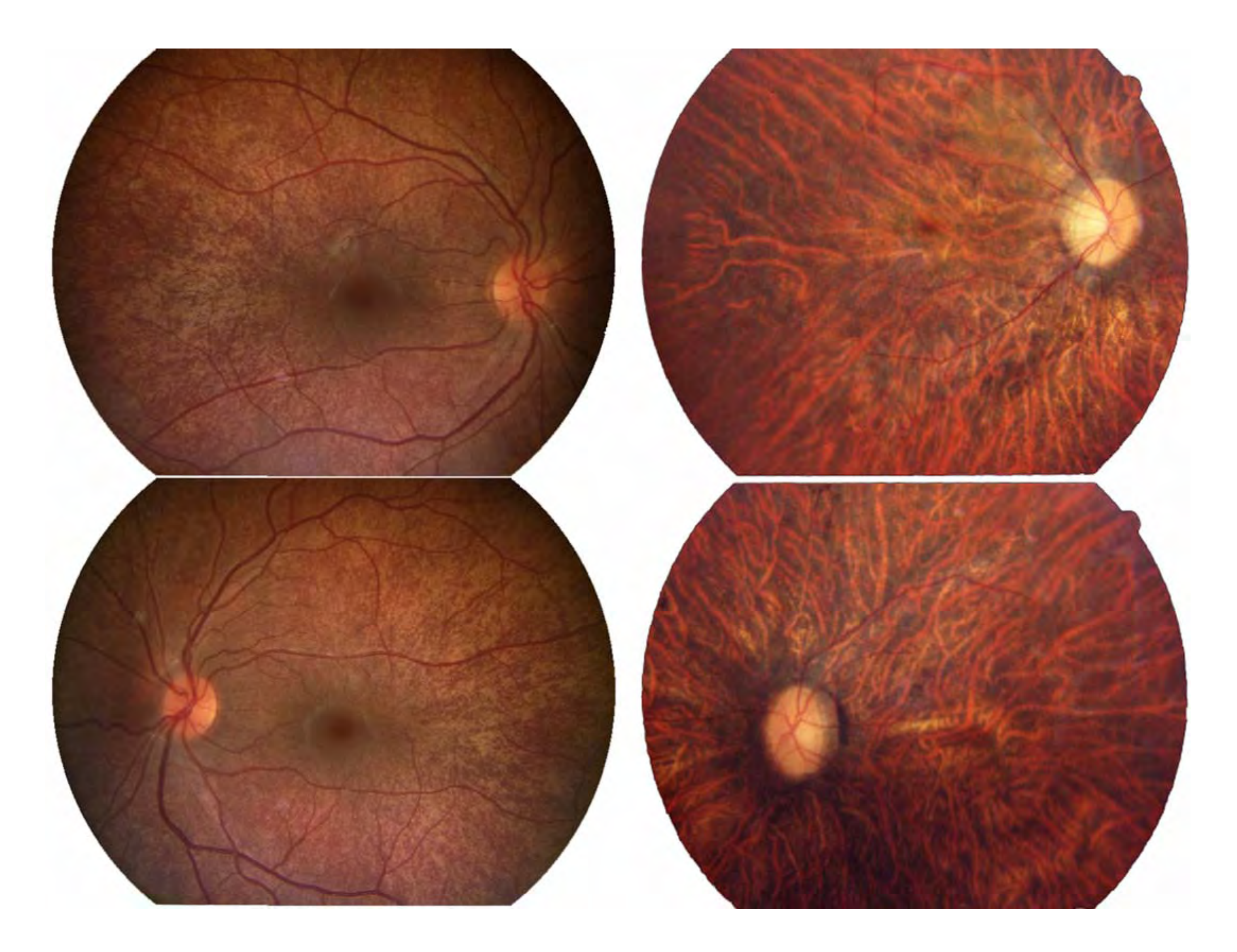


Fig. 15 : Rétinite pigmentaire liée à l'X (RPLX). Patiente de 10 ans avec acuité visuelle de 10/10ème ODG se plaignant de photophobie. L'ERG est normal en dehors de réponses un peu faibles au rouge en photopique. Le champ visuel est également normal. Au FO reflets rétiniens jaunâtres anormaux ou reflets tapétoïdes ou reflets de Mitzuo situés sous les vaisseaux rétiniens.

Fig. 16: Le père de l'enfant de la figure 10 présente une dystrophie rétinienne (RPLX) très évoluée avec une acuité visuelle de 1/20ème à droite et une perception lumineuse à gauche. L'ERG plein champ est non-enregistrable. Les vaisseaux choroïdiens sont particulièrement visibles au FO par disparition de l'épithélium pigmenté (aspect en marbre rare), il n'y a pas de pigmentations de type ostéoblastique.

4. Evolution et pronostic visuel.

4.1. L'évolution d'une rétinite pigmentaire est constante et progressive, mais cette progression peut varier pour un même gène, pour une même mutation et à l'intérieur d'une même famille. La plupart des cas, ont une évolution lente qui va s'échelonner sur 30 ou 40 ans de vie et il faut parfois un intervalle de 3 à 5 ans pour que l'aggravation soit nettement mesurable aux différents examens fonctionnels de laboratoire. L'âge de début peut être prédictif et les formes à début précoce sont péjoratives, inversement les formes à dépistage tardif et les rétinites pigmentaires péripapillaires ou péricentrales ont une évolution en général plus lente, mais le résultat fonctionnel terminal d'une forme lente ou d'une forme à évolution rapide est souvent superposable (11).

4.2. Une étude faite par Grover, sur des patients atteints de rétinite pigmentaire âgés de 45 ans et plus, a montré que 52% des patients avaient encore une acuité de 20/40ème du meilleur œil, 25% 20/200ème ou

moins et 0,5% pas de perception lumineuse (15). De nombreuses publications ont été également faites sur la perte progressive du champ visuel, Berson et col (2, 3) ont trouvé une perte de 4,6% par an, Massof et col. ont trouvé des rétinites pigmentaires ou le champ visuel s'altérait de 50% en 4 à 5 ans (24). Il faut rappeler la fluctuation habituelle des réponses de 10 à 15% d'un jour sur l'autre que ce soit avec un même examinateur ou des examinateurs différents et pour un même patient (24).

4.3. On retiendra que l'évolution de la maladie est progressive mais variable, même en intrafamilial et qu'il reste prudent de suivre le patient pendant au moins 4 où 5 ans avant de se hasarder à un pronostic quelconque sur une aggravation plus ou moins rapide de l'acuité et du champ visuel.

5. Formes atypiques

5.1. Les formes sans pigment posent le problème d'une éventuelle héméralopie congénitale, de tout jeunes enfants n'ayant pas encore eu le temps de constituer des pigments, de jeune femme vectrice de choroïdopathie, de syndrome paranéoplasique CAR ou MAR (tab.4), ou d'une avitaminose A. L'ERG, son type d'altération, l'absence ou non d'évolution, l'altération du champ visuel, le type de scotome, l'enquête familiale orientent le diagnostic (fig.3, 4). Chez l'adulte, l'apparition tardive d'une dystrophie sans pigment correspond à des formes dont l'évolution est très lente (fig. 12). Il faut alors rechercher les ponctuations blanchâtres qui peuvent être précurseurs de l'apparition de pigments de type ostéoblastiques ou secondaires à une affection albescente, à une hypovitaminose A acquise secondaire à une exclusion duodénale (fig.3). Si les ponctuations ont un aspect brillant, il faut envisager une dystrophie de type cristalline.

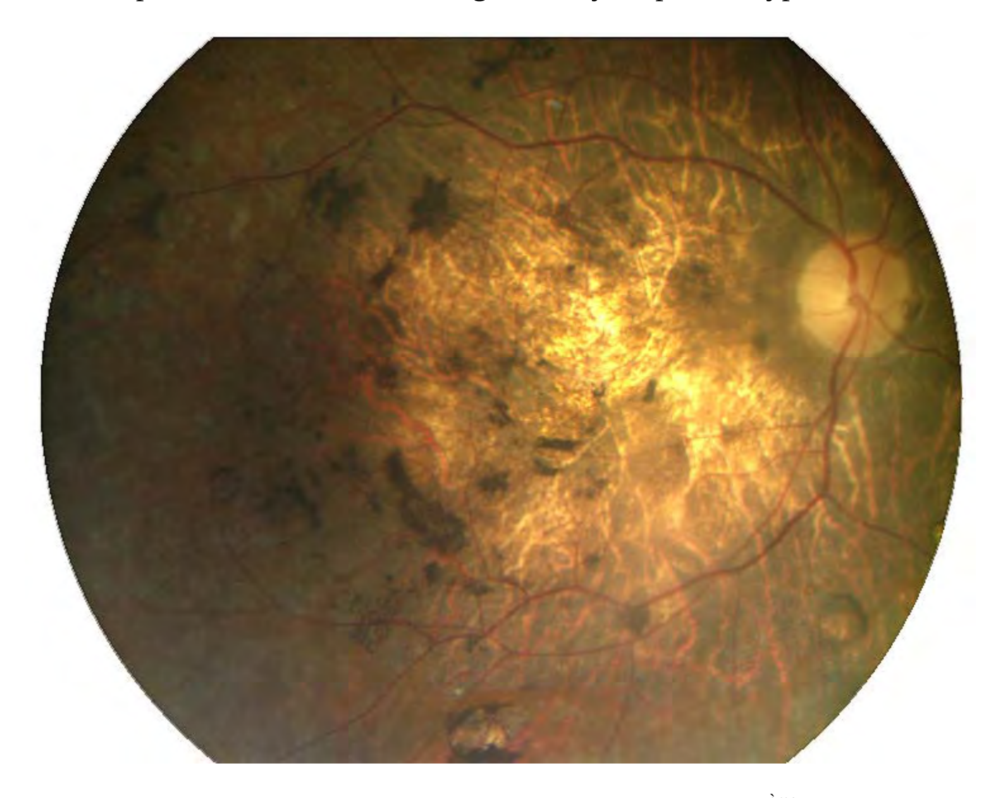


Fig. 17: Rétinite pigmentaire inverse. Patient de 37 ans dont la vision est inférieure à 1/40ème. L'ERG plein champ n'est plus enregistrable et les pigments sont plutôt en amas. Nous l'avions examiné à l'âge de 9 ans où il présentait un fundus flavimaculatus avec silence choroïdien et un ERG très altéré en photopique et en scotopique. Ce patient est porteur de la mutation à l'état hétérozygote c.710T>C (p.Leu237Pro) dans l'exon 6 du gène ABCA4 et de la mutation c6088C>T (p.Arg2030Stop) située dans l'exon 44 du gène ABCA4.

5.2. Les rétinites pigmentaires asymétriques ne sont pas exceptionnelles, c'est parfois l'explication de certains cas de rétinites pigmentaires unilatérales qui en fait n'ont pas de lésion pigmentée sur un œil mais

ont un ERG altéré de façon bilatérale. Le gène RP1 serait responsable de certaines de ces formes très asymétriques ou parfois unilatérales.

5.3. Les formes topographiques

- La rétinopathie pigmentaire centrale ou rétinite pigmentaire inverse se caractérise par des amas pigmentés plus ou moins grossiers qui se situent dans la région maculaire puis qui s'étendent à la moyenne périphérie puis la périphérie. Il s'agit de dystrophies mixtes, souvent de dystrophies cone-rod et non de dystrophies rod-cone. La plupart de ces affections correspondent en fait à des mutations sévères du gène ABCA4. Il s'agit donc de maladies de Stargardt sévères (fig. 17).

- Les rétinites pigmentaires péricentrales. Pour les rétinites pigmentaires péricentrales deux types de transmission : autosomique dominante et autosomique récessive (OMIM 180210, 268060). Dans sa forme classique, la rétinite pigmentaire péricentrale est peu évolutive, elle se cantonne pendant des décennies à une région ovalaire située sous la pince des vaisseaux temporaux du pôle postérieur (fig. 19). Le scotome annulaire est peu ressenti en binoculaire et les pigmentations de type ostéoblastiques peuvent apparaître tardivement sur une rétine dépigmentée. L'évolution des lésions pigmentées se fait à la fois vers la périphérie et vers le centre et le résultat final altère tout de même la macula et la fovéola dans la sixième ou septième décade. Une autre forme de rétinite pigmentaire d'aspect péricentral (fig. 20), où l'altération rétinienne est globale, correspond au syndrome de Goldmann Favre dont la transmission est autosomique récessive (gène NR2E3). Les pigmentations sont atypiques, arrondies et situées en mi-périphérie. L'affection est sévère et l'altération de l'ERG particulière n'est mise en évidence qu'avec un protocole spécifique (syndrome des cônes bleus).



Fig. 18: Frère à gauche et sœur à droite d'une famille avec rétinite pigmentaire récessive à début précoce. Le frère âgé de 6 ans à une acuité de 5/10ème OD et 7/10ème OG, l'ERG plein champ n'est plus enregistrable en scotopique et les réponses photopiques au blanc sont diminuées de moitié. L'acuité de la sœur qui a 17 ans est de 3/10ème ODG et l'ERG a des réponses non-enregistrables en photopique et scotopique (dépistage de l'affection à 8 ans). Pour le frère, fond d'œil de gauche, pas de pigments en périphérie et la rétine du pôle postérieur semble normale, pour la sœur il existe un pommelé grisâtre du pôle postérieur et de très fins pigments de type ostéoblastiques en périphérie. Ils présentent tous deux une mutation homozygote (consanguinité des parents) de type c.2189+1G>T dans le site donneur d'épissage de l'intron 16 du gène MERTK.

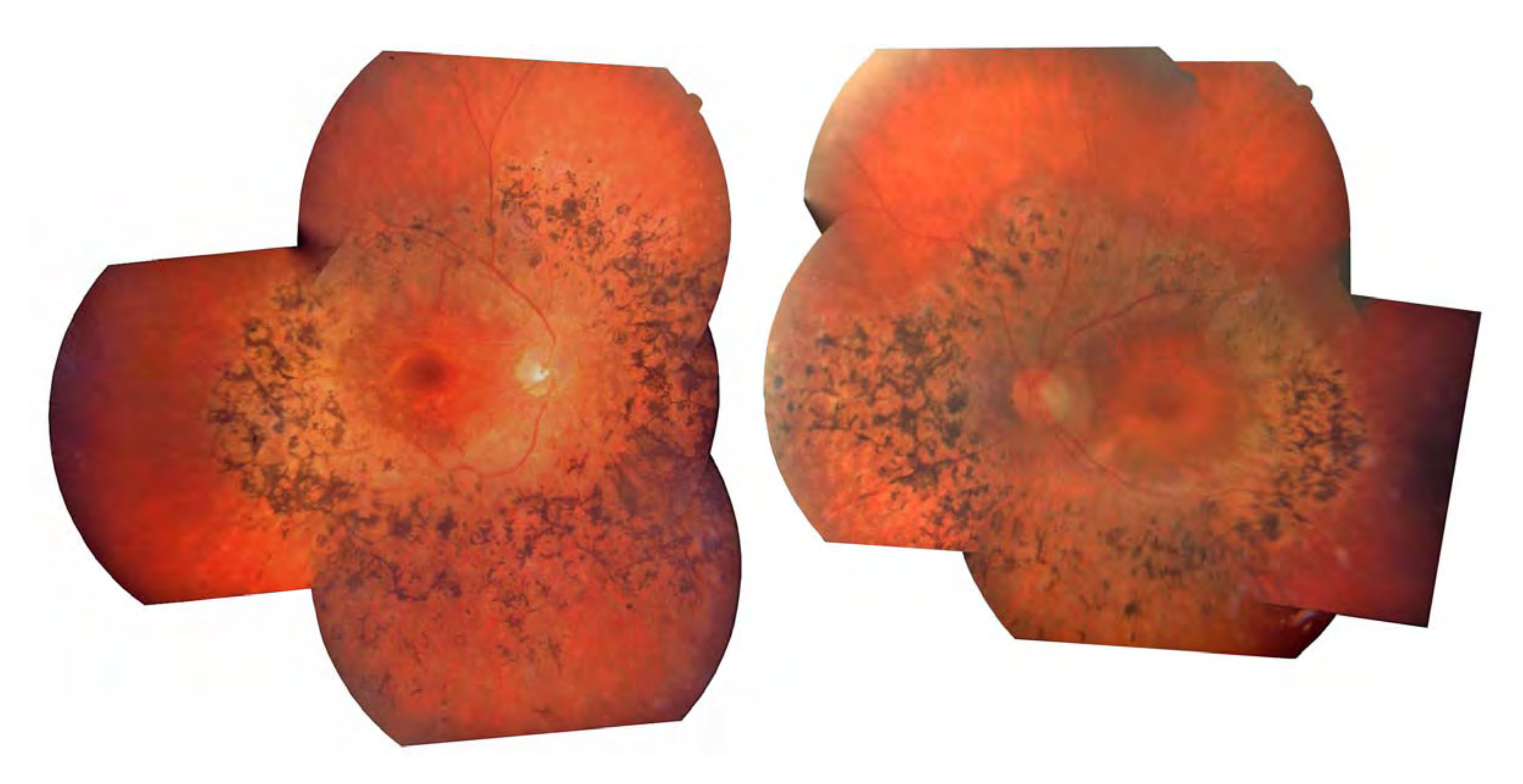


Fig. 19: Rétinite pigmentaire péricentrale. Patient de 56 ans avec acuité visuelle de 8/10ème ODG. L'ERG plein champ montre une importante altération des réponses des cônes et des bâtonnets. On trouve au champ visuel, en cinétique un isoptère périphérique normal et en périmétrie statique supra liminaire un scotome péricentral absolu avec atteinte des seuils centraux.

- La rétinite pigmentaire en secteur est relativement rare et présente une pigmentation typique le plus souvent en nasal inférieur ou en inférieur. L'atteinte de l'ERG plein champ prédominant sur les bâtonnets permet d'affirmer l'atteinte rétinienne globale de l'affection souvent liée à une mutation sur le gène rhodopsine (RHO).

- La rétinopathie paraveineuse est le plus souvent considérée comme sporadique, non-héréditaire, non progressive, mais il existe occasionnellement des formes familiales. On observe au fond d'œil une atrophie choriorétinienne paraveineuse et la pigmentation est disposée en amas le long des veines sur l'atrophie choriorétinienne (fig. 22). Des mutations situées sur le gène TOPORS seraient responsables de certaines de ces formes.

La rétinite pigmentaire avec préservation de l'épithélium pigmentaire paraartériolaire PPRPE décrite par Heckenlively en 1982 est une maladie autosomique récessive sévère qui débute avant la fin de la première décennie et évolue rapidement. La pigmentation de type ostéoblastique est située en mi-périphérie et en périphérie avec un aspect similaire à celle d'une rétinite pigmentaire classique et la PPREP est mieux observée sur les artérioles périphériques (fig. 23). On trouve également une pâleur papillaire précoce, des druses de la papille et de nombreuses petites ponctuations fines de type drusen-like au pôle postérieur et autour de la macula. L'ERG est très altéré ou éteint de même que l'EOG. Le gène, CRB1, est sur le bras long du chromosome 1.

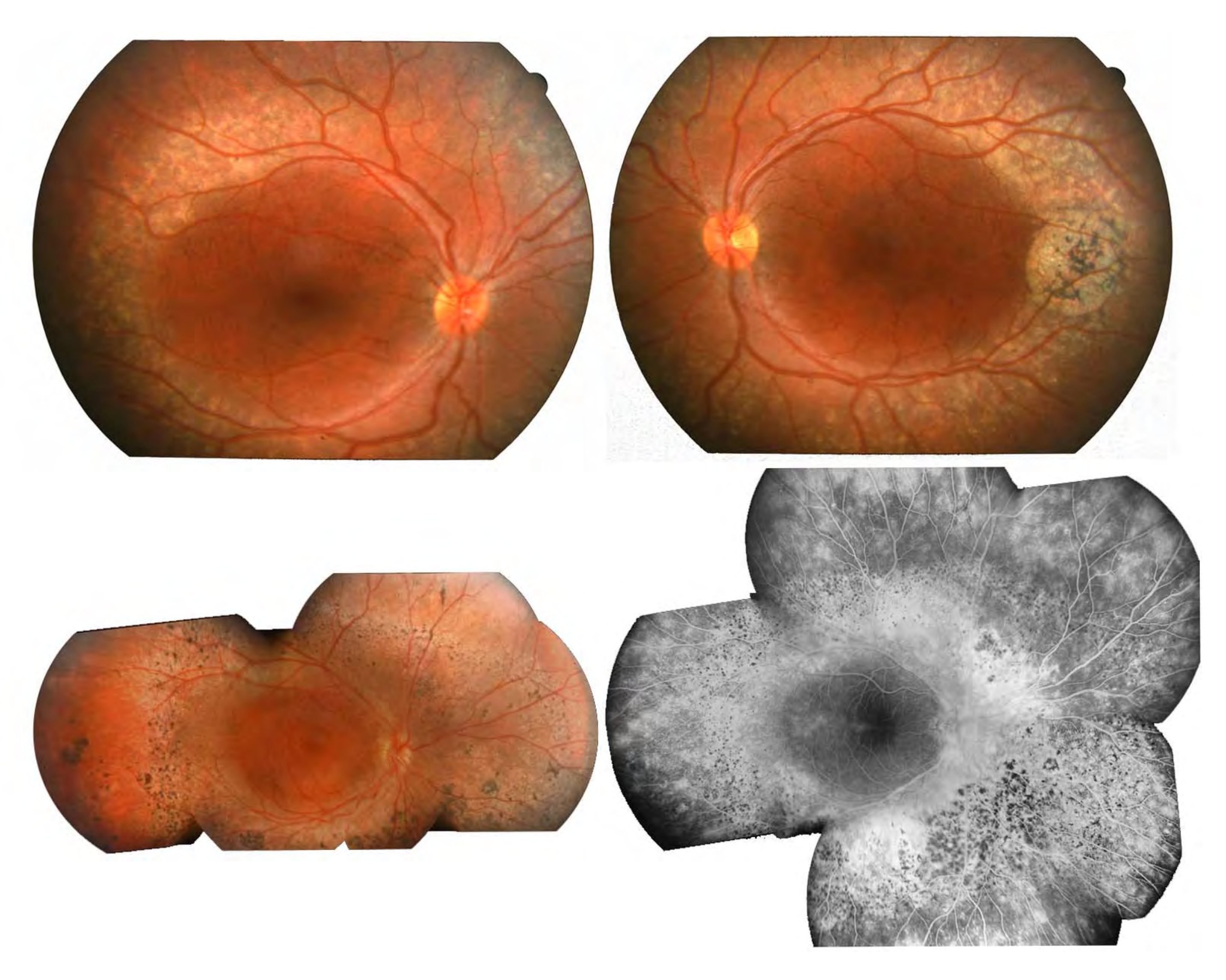


Fig. 20: Syndrome de Goldmann Favre ou syndrome d'hypersensibilité des cônes bleus. Images du haut. Patiente de 12 ans qui ne se plaint que de nyctalopie. Acuité 8/10ème OD et 7/10ème OG. Au champ visuel scotome annulaire relatif entre 20 et 30°. L'ERG est diminué modérément en scotopique (absence de la procédure spéciale avec ERG spécifique au bleu avec stimulus bleu à 445 nm sur fond orangé de 620 nm) et d'amplitude pratiquement normale en photopique avec une onde A diminuée, le flicker est absent. L'EOG est altéré. Les taches blanches du fond d'œil sous la pince des vaisseaux du pôle postérieur sont caractéristiques. La mutation dans le gène NR2E3 a été ultérieurement confirmée. Images du bas. Patient de 26 ans avec 5/10ème OD et 1/10ème OG et nystagmus. Au champ visuel scotome annulaire profond entre 10 et 30°. L'ERG n'est plus enregistrable. Au fond d'œil les pigmentations arrondies se développent et il existe en angiographie un œdème maculaire cystoïde avec une rupture de la barrière hémato-rétinienne.

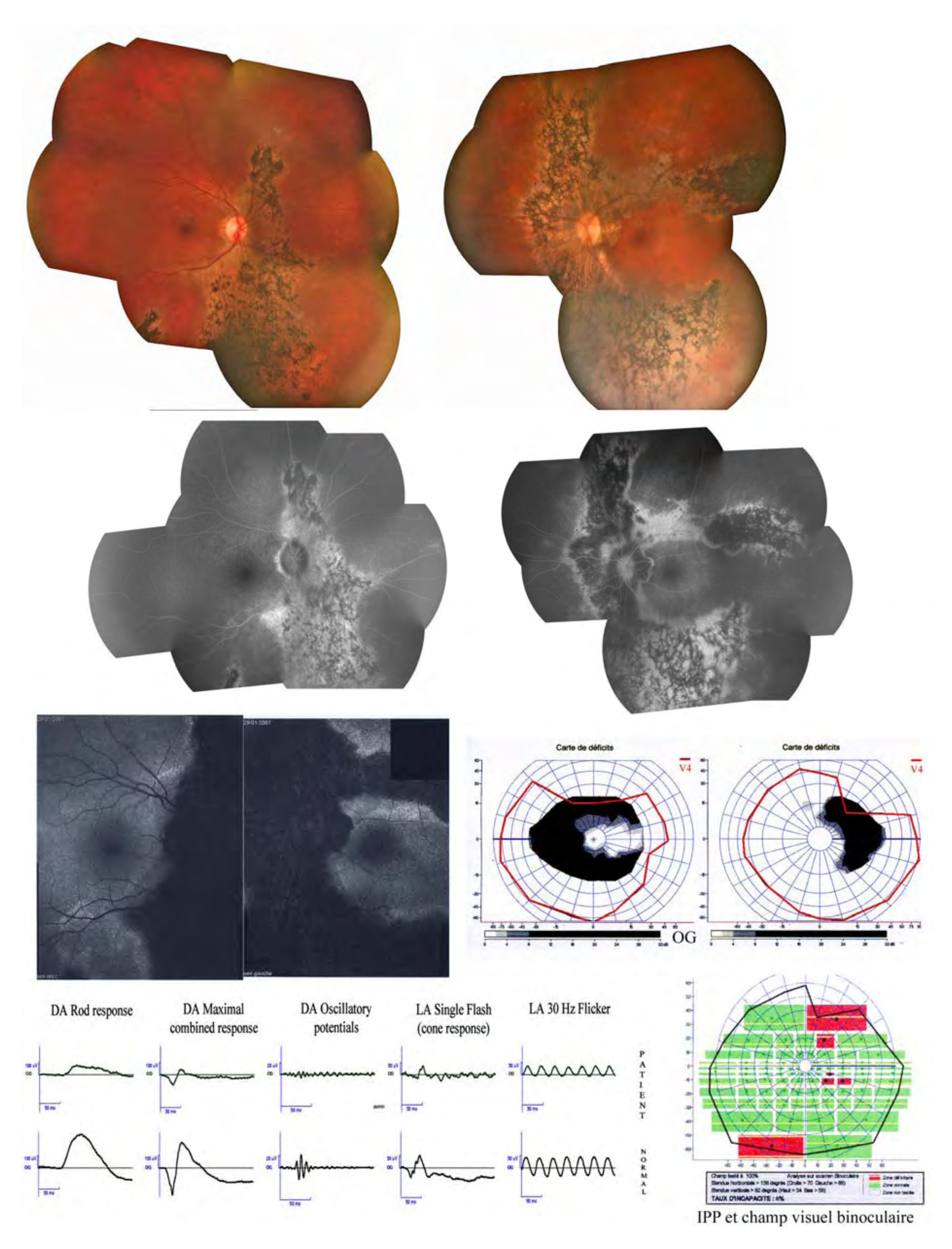


Fig. 21: Rétinite pigmentaire péripapillaire. Patiente de 57 ans qui présente depuis plus de vingt ans un remaniement pigmentaire d'allure ostéoblastique réparti en secteur de façon bilatérale sans taches d'Elschnig et d'étiologie indéterminée. L'acuité est de 10/10ème OD et 6/10ème OG. Au champ visuel on trouve un scotome absolu en rapport avec les lésions rétiniennes péripapillaires, l'aire maculaire est épargnée et l'isoptère périphérique cinétique aplati dans le haut. En binoculaire l'IPP n'est que de 8%. La vision des couleurs est normale, l'ERG est diminué de plus de la moitié de son amplitude en photopique et scotopique. Au FO, on trouve une dégénérescence rétinienne pigmentée ostéoblastique péripapillaire d'allure hélicoïdale mais suivant grossièrement les vaisseaux péripapillaires et plus étendue en nasal inférieur qu'en nasal supérieur tout en respectant le pôle postérieur. En angiographie les lésions pigmentées rétiniennes correspondent à des aires géographiques atrophiques aux bords bien limités.

-

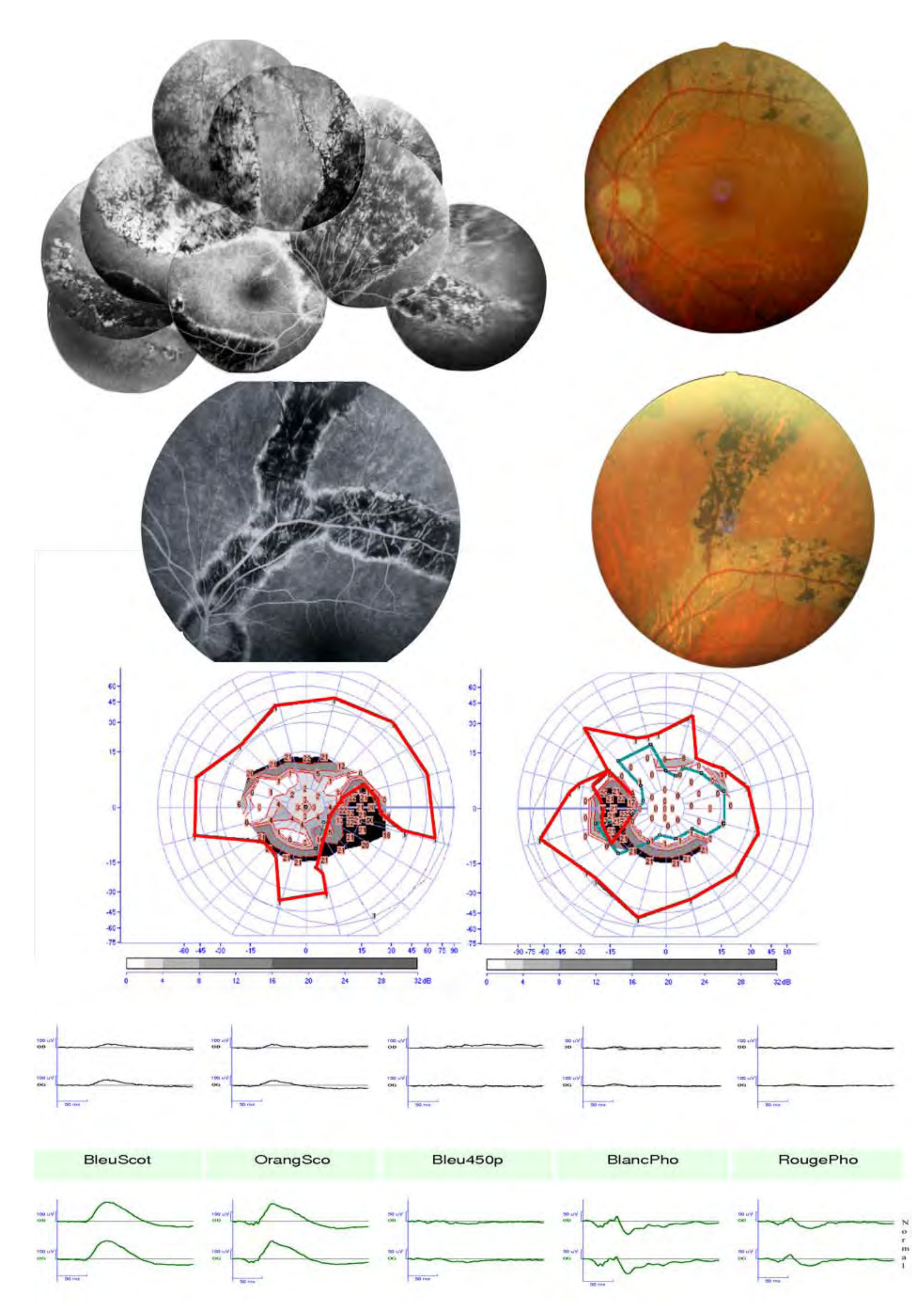


Fig. 22: Rétinite pigmentaire para-veineuse. Patiente de 61 ans sans antécédents familiaux et sans notion de nyctalopie avec découverte de façon fortuite, lors d'un examen systématique, d'une atrophie choriorétinienne para-veineuse droite et gauche. L'acuité est de 8/10ème à droite et 6/10ème à gauche. Le champ visuel montre des scotomes à droite comme à gauche qui correspondent aux zones d'atrophie. L'ERG est altéré en photopique et scotopique. L'affection est peu invalidante et non évolutive.

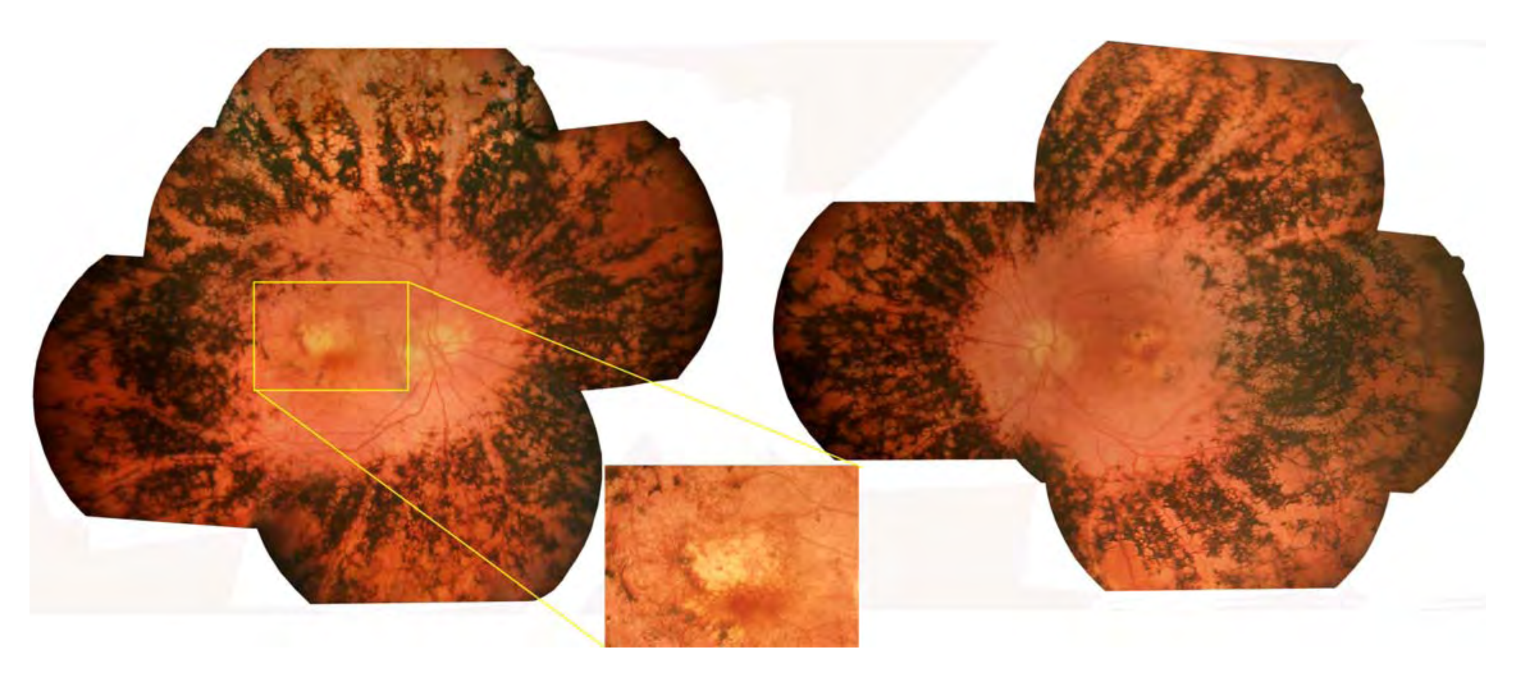


Fig. 23: Rétinopathie avec préservation de l'épithélium pigmentaire paraartériolaire. Patiente de 20 ans avec début de l'affection à l'âge de 11 ans. Le frère et la mère ont la même affection. Le champ visuel est tubulaire et l'ERG très altéré. Il existe une atrophie aréolaire avec une vision de 1/20ème à droite et 3/10ème à gauche.

- La rétinite pigmentaire péripapillaire. L'altération péripapillaire atrophique et pigmentée n'est pas exceptionnelle (fig. 21). Tout comme pour les formes sectorielles, il faut envisager pour le diagnostic différentiel les occlusions choroïdiennes triangulaires proches de la papille avec taches d'Elshnig, et le syndrome AZOOR.

- La dystrophie hélicoïdale ou atrophie choriorétinienne de Sveinsson est une affection autosomique dominante initialement décrite en Islande et les cas observés dans le monde sont des descendants de la famille princeps islandaise. L'affection est bilatérale avec des lésions péripapillaires très nettement délimitées irradiant autour de la papille sans rapport avec les vaisseaux rétiniens et dont la forme rappelle vaguement les pales d'une hélice d'avion. Elles peuvent être observées à la naissance et progressent lentement autour de la papille suggérant ainsi une rupture progressive de la membrane de Bruch. La pigmentation est rare et les lésions correspondent à une atrophie choriorétinienne.

6. Les complications :

6.1. La cataracte s'observe dans la RPNS après dix ou quinze ans d'évolution, le plus souvent avec un début de cataracte sous-capsulaire postérieure, parfaitement visible en rétro-illumination qui ne gêne pas trop la vision centrale. Cette cataracte dont l'évolution est lente, filtre et diminue l'intensité de la luminosité, ce qui protège pendant un moment et probablement faiblement la rétine centrale des rayons nocifs de la lumière. Toute intervention chirurgicale devra tenir compte de la disparition de ce filtre, des risques de photo traumatisme lors de l'intervention et de l'œdème maculaire cystoïde souvent déjà présent.

6.2. L'œdème maculaire cystoïde (OMC) est une cause fréquente de la baisse d'acuité visuelle prématurée au cours de la rétinite pigmentaire (fig. 2, 8, 20, 25, 27) (1). On le trouve une fois sur deux dans les formes dominantes et une fois sur trois dans les formes récessives (10). Il semble idiopathique

mais s’accompagne le plus souvent une rupture de la barrière hémato-rétinienne (BRH) (fig. 8, 20 et 27). Certains facteurs peuvent être à l’origine de cette BRH tel que le facteur de croissance de l’endothélium vasculaire (VGEF), une traction vitréorétinienne avec membrane épirétinienne ou des zones d’ischémie.

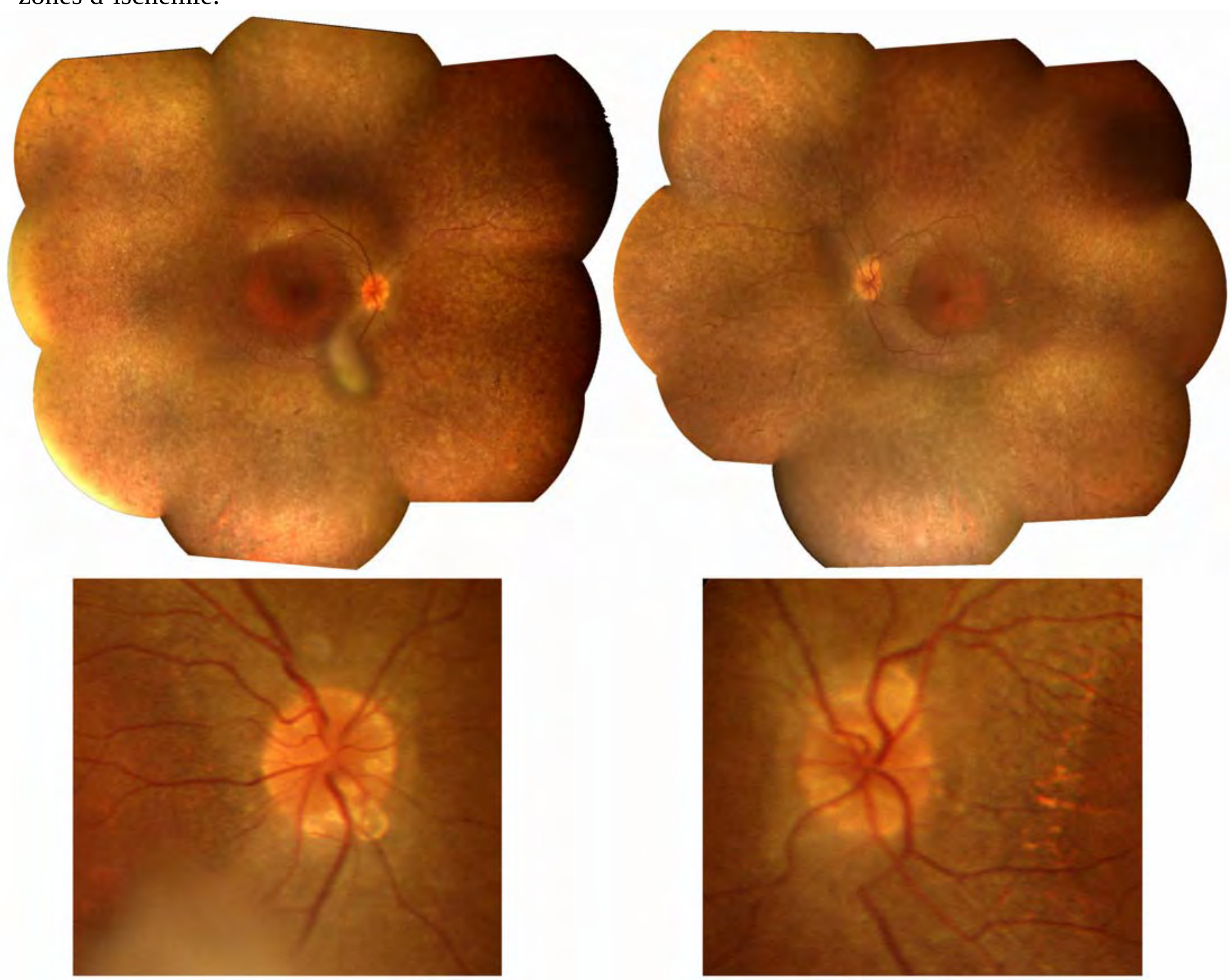


Fig. 24: Rétinite pigmentaire autosomique dominante. Figures de gauche, patient de 19 ans 8/10ème ODG et figures de droite patiente de 16 ans, sœur du patient de gauche, 8/10ème OD et 10/10ème OG. Au champ visuel scotome annulaire absolu de 15 à 35°. Les composantes photopiques et scotopiques de l’ERG plein champ des deux patients ne sont plus enregistrables. Les images de gauche montrent peu de pigments ostéoblastiques mais de multiples ponctuations blanches ainsi qu’un corps flottant au contact de la papille (probable résidu du canal de Cloquet) et un hamartome papillaire. A droite le fond d’œil de la sœur présente également un hamartome papillaire. Le frère et la sœur sont hétérozygotes pour la mutation c.403C>T (p.Arg135Trp) située dans l’exon 2 du gène RHO.

6.3. L’hamartome astrocytaire. Des excroissances globuleuses ou corps hyalins sont parfois observés au niveau de la tête du nerf optique. Elles sont décrites soit comme des drusens de la tête du nerf optique, soit comme des hamartomes astrocytaires ou phacomes (7, 20, 21, 24, 26). Ces lésions ne sont pas exceptionnelles, proches des vaisseaux des arcades vasculaires rétiniennes, elles peuvent être d’apparition sporadique chez le patient sans rétinite pigmentaire mais on les trouve également fréquemment dans la sclérose tubéreuse de Bourneville et dans la neurofibromatose. Gass a été le premier à décrire l’hyperplasie astrocytaire isolée chez quatre adultes et à assimiler ces lésions à des amas de cellules rétiniennes vascularisées identiques à celles observées dans l’hamartome astrocytaire. Elles seraient selon lui secondaires à une réaction proliférative gliale, à une pathologie choriorétinienne, à une fuite anormale des vaisseaux (trouble de perméabilité) ou à une néovascularisation sous-rétinienne (13).

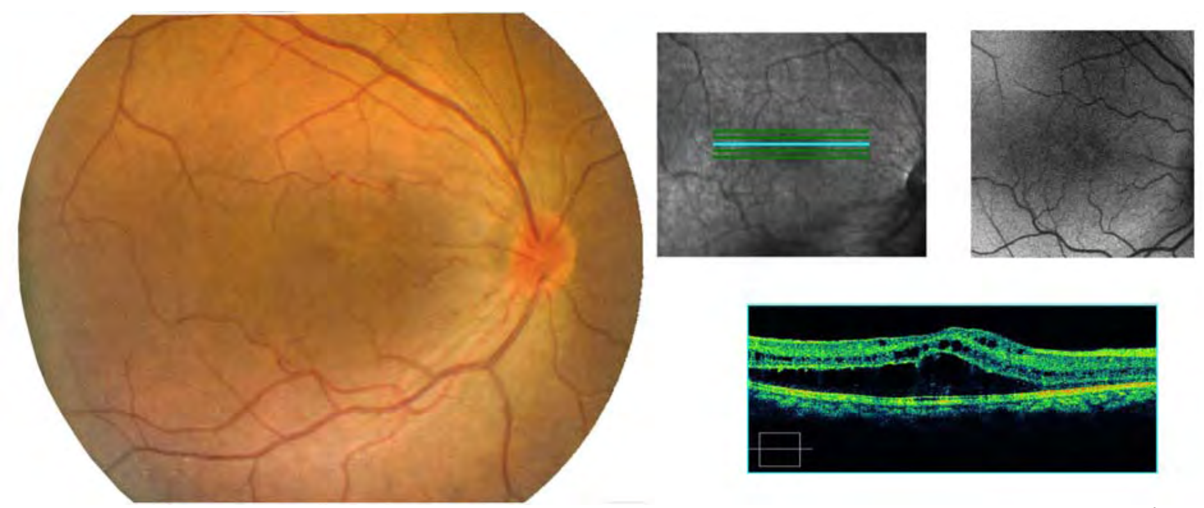


Fig. 25: Rétinite pigmentaire avec nanophtalmie chez un enfant de 8 ans hypermétrope fort (+12). L'acuité est de 3/10ème OG et 2/10ème OG. L'ERG plein champ n'est plus enregistrable en scotopique. Il existe un œdème maculaire cystoïde important et un soulèvement séreux maculaire secondaire à la nanophtalmie. Mutations sur le gène MFRP.

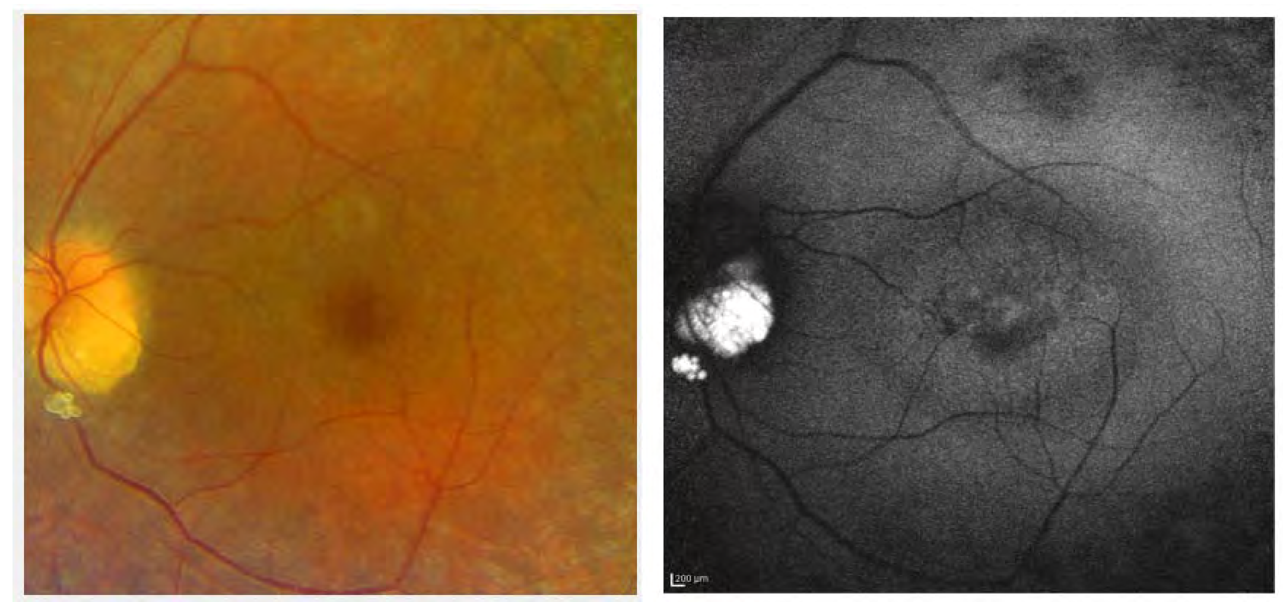


Fig. 26: Hamartome parapapillaire et son autofluorescence. Rétinite pigmentaire autosomique dominante, patient hétérozygote de la mutation c.501C>G (p.Cys167Trp) dans l'exon 2 du gène RHO.

6.3. La choroïdite séreuse centrale est une complication exceptionnelle mais possible qui donne un soulèvement séreux maculaire. Le soulèvement séreux maculaire, tout comme le décollement rétinien séreux peuvent également être observés dans certaines nanophtalmies (fig. 25).

6.4. Syndrome de Coats ou pseudo-Coats. C'est en 1956 que Zamorani (27) a décrit pour la première fois l'association syndrome de Coats et rétinite pigmentaire. Cette association est relativement rare et s'observe pour tous les types de transmission génétique (8). Le diagnostic de rétinite pigmentaire est la plupart du temps déjà fait avant la découverte des lésions vasculaires. Les modifications inflammatoires du vitré peuvent être très impressionnantes et s'accompagnent pratiquement toujours d'œdème maculaire cystoïde. Les lésions rétiniennes sont situées en périphérie et en inférieur, elles consistent en amas de néo-vaisseaux dilatés accompagnés d'hémorragies et d'exsudats lipoïdes (fig. 27). Lorsque la maladie est plus évoluée

l'exsudation sous-rétinienne apparaît et donne un aspect pseudo-tumoral recouvert de vaisseaux dilatés, de télangiectasies et de néo-vascularisations. Si l'exsudation rétinienne est très importante elle progresse jusqu'au pôle postérieur. Certains yeux peuvent se stabiliser ou même montrer une régression spontanée des exsudats, mais le plus souvent la maladie progresse et réalise un décollement rétinien exsudatif complet qui s'accompagne d'un glaucome néo-vasculaire irréductible. La photocoagulation directe des lésions a été l'éventuel liquide sous-rétinien est beaucoup plus efficace. On peut utiliser maintenant le Ranibizumad en tentée avec des résultats variables. La cryocoagulation ab externo après si nécessaire du drainage de injection intravitréenne; l'injection étant complétée par des photocoagulations au laser Argon et une cryothérapie des télangiectasies.

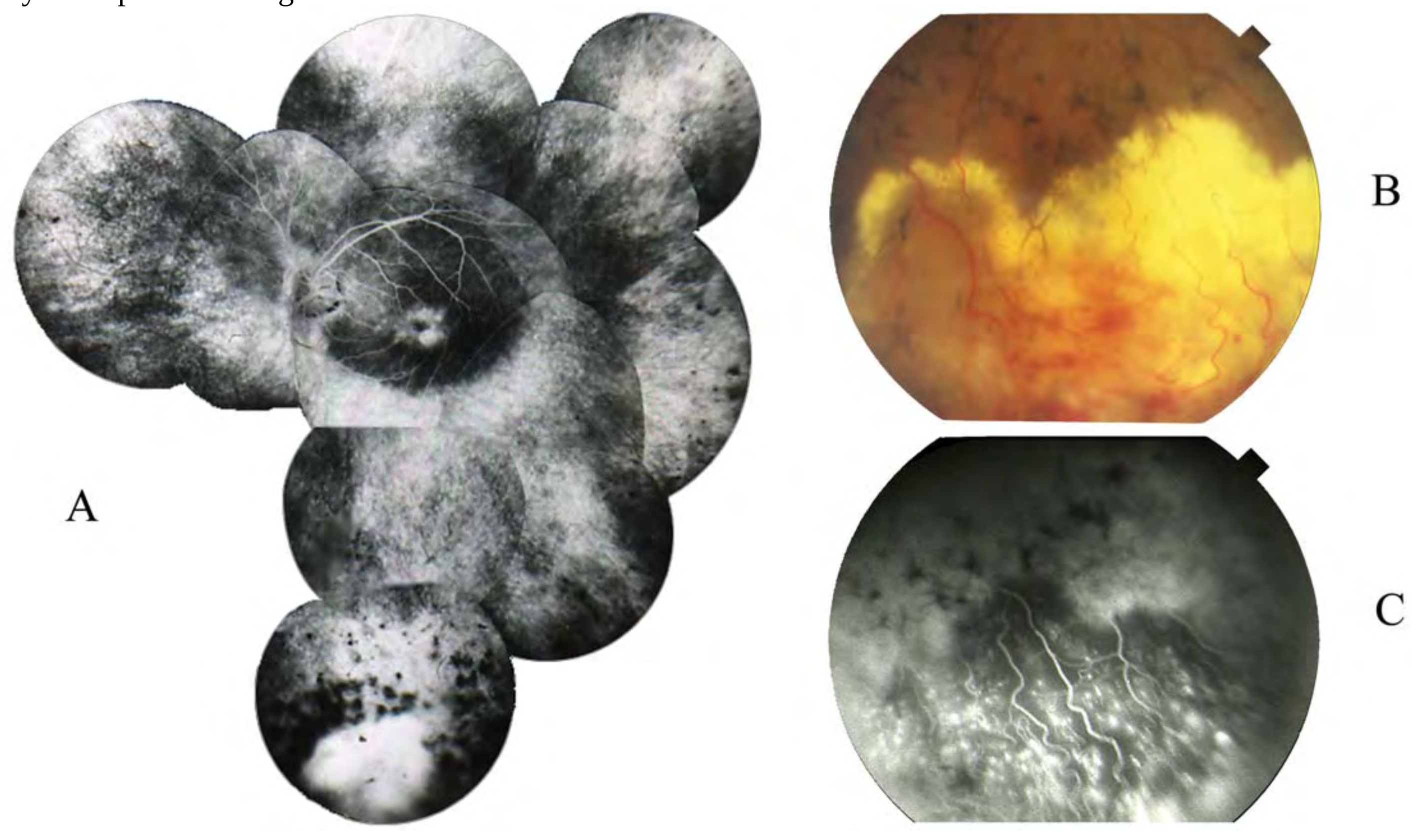


Fig. 27: A - Pseudo-Coats chez un patient de 50 ans. L'œil droit a été perdu par un soulèvement exsudatif et l'œil gauche présente un œdème maculaire cystoïde et des télangiectasies en périphérie inférieure (partiellement barrées par des cicatrices de laser). B et C – Patiente de 26 ans avec diagnostic de rétinite pigmentaire depuis son enfance. Acuité de 2/10 ODG. Œdème maculaire cystoïde et lésion exsudative pseudo-tumorale en périphérie inférieure. Courtoisie du Prof Jean-Jacques Delaey.

6.5. Décollement rhegmatogène rétinien. Le décollement de rétine a une incidence très faible dans la rétinite pigmentaire et on peut imaginer que l'atrophie et l'adhérence entre-elles des différentes couches de la rétine s'opposent au clivage de ces couches et au décollement rhegmatogène (histopathologie 7.2.). Le décollement est cependant possible et la plupart des cas observés sont secondaires à une rétine périphérique atrophique et à des déchirures.

7. Histopathologie.

7.1. Les premières modifications histologiques de la rétine se situent au niveau des photorécepteurs et concernent la déstructuration puis la disparition des noyaux de la couche nucléaire externe (12), cette souffrance étant associée à un raccourcissement des segments externes de ces cellules et à leur disparition. Ces modifications se produisent tout d'abord en mi-périphérie et les bâtonnets situés autour de la macula et à proximité de l'ora serata ont une survie plus longue. La dégénérescence des cônes est secondaire et semble consécutive à la mort des bâtonnets et à la disparition d'un facteur de survie fabriqué par les bâtonnets. On

observe par ailleurs une migration des cellules de l'épithélium pigmenté rétinien (EPR) vers la rétine neurale, l'espace sous-rétinien s'amenuisant et pouvant même disparaître.

7.2. Les cellules de Muller développent une gliose réactionnelle et la couche des photorécepteurs est bientôt remplacée par d'épaisses expansions gliales formant une couche fibreuse et adhérente à la choroïde sous-jacente. Bien que la couche nucléaire interne et la couche des cellules ganglionnaires sont habituellement considérées comme plus ou moins épargnées, on observe tout de même à leur niveau une réduction considérable du nombre des cellules (25).

7.3. Les vaisseaux sanguins rétiniens ont un calibre rétréci, ce qui pourrait être la conséquence d'une consommation réduite en oxygène liée à la perte des cellules photoréceptrices; mais il existe autour de ces vaisseaux et sur leurs parois des cellules migrées de l'épithélium pigmenté rétinien qui sont elles-mêmes enrobées par des expansions de la matrice extracellulaire (prolongements de la gliose des cellules de Muller) pour former une épaisse couche qui ressemble à une limitante interne du vaisseau. Cette membrane pouvant même parfois déborder et obstruer la lumière interne des vaisseaux. Dans cette membrane, les cellules migrées de l'EPR peuvent présenter des expansions digitiformes qui traversent l'endothélium des veinules et des capillaires pour aller jusqu'à la lumière interne des vaisseaux, ce qui correspond alors à des fenestrations de la paroi et qui peuvent expliquer la rupture de la barrière hémato rétinienne souvent observée en angiographie et à l'œdème maculaire cystoïde. La pâleur du nerf optique peut être secondaire à la perte des cellules ganglionnaires mais également à une fibrogliose (18).

8. Diagnostic différentiel et phénocopies de la rétinite pigmentaire isolée

8.1. Toute dystrophie rétinienne même d'aspect typique doit faire rechercher une affection stationnaire ou une affection systémique (Tab. 3). La recherche d'antécédents personnels et familiaux, d'une pathologie cachée (surdité, hexadactylie opérée, anomalie osseuse, affection rénale, cutanée), d'une dysmorphie, l'enquête génétique, l'examen des autres membres de la famille doit être entrepris et tout particulièrement chez les jeunes enfants qui pourraient ne pas encore exprimer une pathologie générale future. Le bilan neuro-pédiatrique à la recherche de ces pathologies non exprimées est alors fortement conseillé.

Tableau 3 Autres rétinopathies stationnaires ou systémiques

Stationaires:	Fundus albipunctatus cum hemeralopia	
	Congenital stationary night blindness (CSNB)	
	Achromatopsia	
	Blue cone monochromatism	
	Grouped pigmentation of the retina	
Progressives	Cone and cone rod dystrophies	
	Choroidopathies	Krill choriocapillaris atrophy
		Choroideremia
		Atrophia gyrate
		L-ORD dystrophy
		Bietti crystalline dystrophy
		Sorsby pseudo inflammatory dystrophy
		Progressive bifocal chorioretinal dystrophy
	Syndromic retinitis pigmentosa	
		Bardet Biedl syndrome
		Usher syndrome
		Refsum syndrome
		Allagile syndrome
		Alstrom syndrome
		Bassen-Kornzweig syndrome

Cockayne syndrome
Flynn Aird syndrome
Hallervorden Spatz syndrome
Jeune syndrome
Kearns Sayre syndrome
Mucopolysaccharidoses
Senior-Loken syndrome
Neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease)

8.2. Certains examens complémentaires sont parfois nécessaires pour orienter le diagnostic des cas difficiles ou atypiques :

- Dosage *d'acide phytanique* lorsqu'il existe une neuropathie chronique ou une ataxie cérébelleuse (maladie de Refsum).
- Dosage de l'*ornithine plasmatique* s'il existe un doute pour l'atrophie gyrée.
- Un *électromyogramme* et *ECG* si l'on suspecte un syndrome de Kearns-Sayre.
- Une *électrophorèse des protéines plasmatiques* et un *lipidogramme* si l'on suspecte une abêtalipoprotéinémie
- Le dosage des *anticorps antirétiniens* en particulier les *anticorps anti recoverine* qui peuvent être présents dans les syndromes de CAR ou dans les cas sévères de rétinite pigmentaire
- La recherche d'une affection ancienne syphilitique par *test non tréponémique* (VDRL ou RPR) ou *test tréponémique* TPHA, TPPA, FTA-ABS, Elisa IgG ou IgG/IgM ou western-blot IgG.

En pratique le dosage systématique de l'*acide phytanique* devrait être demandé lors de la découverte de cas isolés ou récessifs puisque les autres signes de la maladie de Refsum peuvent être latents pendant de nombreuses années. Les autres examens ne sont envisagés que selon l'orientation de la clinique.

8.3. De nombreuses affections peuvent également donner des pigmentations rétiniennes plus ou moins ressemblantes aux rétinites pigmentaires (Tab. 4).

Tableau 4. Les pseudo-rétinites pigmentaires acquises

Unilatérales:		
		Occlusion des vaisseaux choroïdiens
		Traumatiques
		Infectieuses: Neurorétinite DUSN (diffuse unilateral subacute neuroretnitis)
		Inflammatoires: Vogt-Koyanagi-Harada
		Résorption d'un syndrome d'effusion uvéale ou un décollement de rétine réappliqué
		Tumorales: Infiltrats leucémiques, lymphomes.
Bilatérales		
	Infectieuses :	Syphilis
		Rubéole embryopathique
		Rétinopathie à CMV
	Toxiques :	Phénothiazine
		Chloroquine
		Processus para néoplasiques
Rétinopathie associées		
		CAR (Cancer associated retinopathy)
		MAR (Melanoma associated retinopathy)
Nutritionnelles:		Avitaminose A

8. Aspects thérapeutiques et prises en charges.

Il n'y a actuellement aucun traitement pouvant guérir la maladie. Il est recommandé une vie saine, en particulier de ne pas fumer et d'avoir une alimentation riche en antioxydants. La protection envers les lumières vives et des ultra-violets est également recommandée par le port de verres teintés et filtrants spécifiques (Corning ou autres). Certains ophtalmologistes prescrivent une supplémentation en vitamine A, en lutéine et en acide docosahexaénoïque (DHA). La prise de vitamine A sous forme de palmitate de vitamine A peut être envisagée chez les adultes avec surveillance médicale de la fonction hépatique (15000 unités par jour ou 50000 par semaine). Certaines contre-indications aux compléments en vitamine A doivent être signalées: grossesse, insuffisance hépatique, ostéoporose et fumeurs.

8.1 Conseil génétique pour les parents et la descendance éventuelle

Devant la découverte d'une affection héréditaire invalidante, le patient ou les parents du patient, s'il est mineur, doivent être mis au courant des risques de récurrence de l'affection soit pour les frères et sœurs soit pour la descendance éventuelle. Un conseil génétique est alors nécessaire.

8.2. Contre indications à la conduite automobile

L'héméralopie est une contre-indication pour la conduite nocturne de même que les scotomes constatés en binoculaire et situés dans le champ central de part et d'autre du point de fixation. Il convient pour chaque cas de pratiquer un champ binoculaire et de demander l'avis du spécialiste (les dispositions permettant la conduite automobile avec modification du champ visuel étant variables selon les pays et la législation en cours).

8.3. Aides pratiques et appareillage

Selon l'acuité visuelle les systèmes d'aide optique peuvent être proposés de même que la rééducation base vision (filtres, loupes, systèmes télescopiques, télé-agrandisseurs). Si la vision est considérablement réduite et que le patient ne peut plus se déplacer seul, la rééducation en locomotion doit également être entreprise. Un soutien psychologique peut intervenir pour l'éducation, il peut être également nécessaire pour les patients et leurs proches.

8.4. Traitement des complications

L'œdème maculaire cystoïde peut être diminué par les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) avec parfois un rebond à l'arrêt du traitement (1). Ce médicament est prescrit par voie orale avec surveillance médicale de la kaliémie. La cataracte doit être opérée, son indication reste fonction de la gêne visuelle même si les risques de reprise ou d'aggravation de l'œdème maculaire cystoïde peuvent exister. Pour le syndrome de Coats le traitement a déjà été envisagé en 6.4. et le décollement rétinien rhegmatogène est habituellement traité de façon conventionnelle.

9. Essais et thérapeutiques du futur

Plusieurs pistes sont actuellement expérimentées pour modifier ou traiter la lente évolution des rétinites pigmentaires. Nous ne pouvons développer ici l'ensemble de ces différentes recherches mais rappelons rapidement certaines approches aux résultats très encourageants:

- La thérapie génique locale avec pour but de corriger les mutations en remplaçant le gène muté ou en l'inactivant (essais actuels sur la RP65).
- L'introduction endo-oculaire d'agent neurotrophiques protecteurs par une technique d'implant endo-oculaire avec encapsulation cellulaire de cellules humaines génétiquement modifiées pour secréter ces facteurs protecteurs,
- La transplantation intra rétinienne de feuillets de cellules visuelles ou de cellules souches pour remplacer les cellules rétiniennes disparues,
- La modification des neurones restants, cellules ganglionnaires et cellules bipolaires, par introduction de « capteurs de lumière » sur leurs parois, pour les rendre sensibles à la lumière.
- Les neuroprothèses par implants rétiniens ou substitutions sensorielles auditives, tactiles ou linguales permettant le décodage d'une l'image projetée sur un autre capteur sensoriel que la rétine et donnant ainsi l'acquisition d'une nouvelle autonomie.

Il restera, après leur mise au point, à apprécier leur efficacité à long terme et leur sécurité.

10. Ce qu'il faut retenir pour la rétinite pigmentaire non syndromique

- Le terme de rétinite pigmentaire non syndromique recouvre un groupe hétérogène de dystrophies « bâtonnet-cône » avec transmission héréditaire variable.
- Plus de 50 gènes responsables de cette affection ont déjà été identifiés.
- Le premier signe est habituellement la mauvaise vision nocturne.
- La vision centrale peut être préservée pendant très longtemps si aucune complication n'apparaît.
- Le champ visuel est toujours altéré. Son évolution peut être très variable d'un cas à l'autre et à l'intérieur d'une même famille.
- Le fond d'œil est caractéristique avec le rétrécissement artériel, la pâleur papillaire et les pigmentations de forme ostéoblastique qui apparaissent initialement en mi-périphérie et autour des vaisseaux.
- La rupture de la barrière hémato-rétinienne est fréquemment observée.
- L'ERG plein champ permet le diagnostic précoce. Les réponses photopiques et scotopiques sont altérées mais elles diminuent progressivement pour devenir non-enregistrables. L'ERG multifocal maculaire reste-lui longtemps enregistrable.
- La principale complication est l'œdème maculaire cystoïde dont le diagnostic est rapidement fait à l'OCT.
- L'angiomatose périphérique (maladie de Coats) est une complication rare qui conduit en l'absence de traitement au décollement exsudatif et au glaucome néo-vasculaire.
- Les dystrophies « bâtonnet-cône » doivent être distinguées des autres dystrophies choriorétiniennes et d'un bon nombre d'affections mimant la rétinite pigmentaire.
- Les formes associées à une atteinte d'autres organes que l'œil (formes syndromiques) doivent être recherchées en particulier chez l'enfant.
- Le conseil génétique est impératif.

Références

1. Apushkin MA, Fishman GA , Grover S, Janowicz MJ. (2007). Rebound of cystoid macular edema with continued use of acetazolamide in patients with retinitis pigmentosa. Retina, 27, 1112-8.
2. Berson EL, Sandberg MA, Rosner B , Drija TP (1985). Natural course of retinitis pigmentosa over a three year interval. Am J Ophthalmol., 99, 240-51.
3. Berson EL. Retinitis pigmentosa: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 1659–76).
4. Boughman JA, Conneally PP, Nance WE (1980). Population genetic studies of retinitis pigmentosa. Am J Hum Genet, 32, 223
5. Boughman JA, Fishman GA (1983). A genetic analysis of retinitis pigmentosa. Br J Ophthalmol., 66, 405-16.
6. Bunker CH, Berson EL, Bromley WC, Hayes RP, Roderick TH. (1984) . Prevalence of retinitis pigmentosa in Maine. Am J Ophthalmol;, 97, 67-75
7. De Bustros S, Miller NR, Finkelstein D, Massof R (1983). Bilateral astrocytic hamartomas of the optic nerve heads in retinitis pigmentosa. Retina, 3, 21-3.
8. De Laey J.J. & Hanssens M. Vascular tumors and malformations of the ocular fundus. Kluwer Academic Pbl, Dordrecht, 1990, 193-209
9. Dickinson P, Mulhall L. (1989). A survey of hereditary aspects of pigmentary retinal dystrophies. Aust J Ophthalmol., 17, 247-56.
10. Fetkenhour CL, Choromokos E., Weinstein J, Shoch D (1977). Cystoid macular edema in retinitis pigmentosa. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol., 83, 512-21.
11. Fishman GA (1978). Retinitis pigmentosa. Genetic percentages. Arch Ophthalmol, 96, 822
12. Gartner S , Henkind P.(1982). Pathology of Retinitis pigmentosa.Ophthalmology, 89, 1425-32.
13. Gass JDM, ed. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1997:842-843)
14. Gouras P, Eggers HM, MacKay CJ (1983). Cone dystrophy, nyctalopia and supernormal rod responses: a new retinal degeneration. Arch Ophthalmol., 101, 718-24.
15. Grover S, Fishman GA, Anderson RJ , Tozatti MS, Heckenlively JR, Weleber RG, Edwards AO, Brown J Jr (1999). Visual acuity impairment in patients with retinitis pigmentosa at age 45 or older. Arch Ophthalmol., 104, 385-9
16. Haim M (2002). Epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. Acta Ophthalmol Scand Suppl. ;233:1-34.
17. Massof RW, Benzschawel T, Emmel T et al. (1985). The spread of retinal degeneration in retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci, 25 (suppl) 196
18. Meyer KT, Heckenlively JR, Spitznas M, Foos RY.(1982). Dominant retinitis pigmentosa. A clinicopathologic correlation. Ophthalmology, 89, 1414-24.
19. Milam AH;, Li ZY, Fariss RN (1998). Histopathology of the human retina in retinitis pigmentosa. Progr Ret Eye Res., 17, 175-205.
20. Novack RL, Foos RY. (1987). Drusen of the optic disc in retinitis pigmentosa. Am J Ophthalmol., 103, 44-7.
21. Pillai S, Limaye SR, Saimovici LB. (1983). Optic disc hamartoma associated with retinitis pigmentosa. Retina, 3, 24-6.
22. Puech B., Kostrubiec B., Hache J-C. , François P.(1991). Epidémiologie et prévalence des principales dystrophies rétiniennes héréditaires dans le Nord de la France J F Ophtalmol, 14, 153-164
23. Robertson DM (1972). Hamartomas of the optic disc with retinitis pigmentosa. Am J Ophthalmol., 74, 526-31.
24. Ross DF, Fishman GA, Gilbert LD, Anderson RJ. (1984). Variability of visual field measurements in normal subjects and patients with retinitis pigmentosa. Arch Ophthalmol.;102, 1004-10.

25. Stone JL, Barlow WE, Humayun MS, de Juan Ejr, Milam AH (1992). Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinitis pigmentosa. Arch.Ophthalmol., 110, 1634-9.
26. Tanino T, Ohba N (1976). Studies on pigmentary retinal dystrophy. I.Age of onset of subjective symptoms and the mode of inheritance. Jpn J Ophthalmol., 20, 474-81.
27. Zamorani G (1956). Una rare associazione di retinite di Coats con retinitis pigmentosa. G It Oftalmol., 2, 429-33